

## CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

Patent Number: WO03008380

Publication date: 2003-01-30

Inventor(s): TAKAYANAGI MASARU (JP); TOKUMASU MUNETAKA (JP); KAJIGAYA YUKI (JP); YOSHIDA KAORU (JP); FUKUCHI NAOYUKI (JP); FUTAKI FUMIE (JP); SUGIKI MASAYUKI (JP); TAKAMATSU YAYOI (JP); TAKEHANA SHUNJI (JP)

Applicant(s): TAKAYANAGI MASARU (JP); TOKUMASU MUNETAKA (JP); KAJIGAYA YUKI (JP); YOSHIDA KAORU (JP); AJINOMOTO KK (JP); FUKUCHI NAOYUKI (JP); FUTAKI FUMIE (JP); SUGIKI MASAYUKI (JP); TAKAMATSU YAYOI (JP); TAKEHANA SHUNJI (JP)

Requested Patent:  WO03008380

Application Number: WO2002JP07250 20020717

Priority Number (s): JP20010218507 20010718; JP20010351077 20011116

IPC Classification: C07D207/16; A61K31/40; A61K38/05; A61P7/02; A61P9/10; A61P9/00; A61P11/00; A61P43/00; C07K5/078; C07K5/062; C07K5/065; C07K5/068

EC Classification: C07D207/48, A61K31/40, C07K5/06A1, C07K5/06B, C07K5/06H2

Equivalents:

Cited patent(s): JP7501788; JP62126197; JP1117900; WO9943709; JP2042047; WO0043415; WO9906436; JP2275886; JP52083545; WO9906432; WO0154690; JP8505860; JP5500954

### Abstract

The compounds represented by the following formulae&comma; which have &agr;2&bgr;1 integrin inhibitory activity &ipar;inhibition of bonding between GPIa&sol;Ila and collagen&rpar;&comma; or analogues thereof&semi; and a remedial or preventive agent for various diseases which contains any of the compounds and derivatives&period;

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年1月30日 (30.01.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/008380 A1

(51) 国際特許分類7: C07D 207/16, A61K 31/40, 38/05, A61P 7/02, 9/10, 9/00, 11/00, 43/00, C07K 5/078, 5/062, 5/065, 5/068

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/07250

(22) 国際出願日: 2002年7月17日 (17.07.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-218507 2001年7月18日 (18.07.2001) JP  
特願2001-351077 2001年11月16日 (16.11.2001) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO.,INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 高柳 大 (TAKAYANAGI,Masaru) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 福地 直之 (FUKUCHI,Naoyuki) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 杉木 正之 (SUGIKI,Masayuki) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 二木 史恵 (FUTAKI,Fumie) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 竹花 俊二 (TAKEHANA,Shunji) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 梶ヶ谷 友希 (KAJIGAYA,Yuki) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

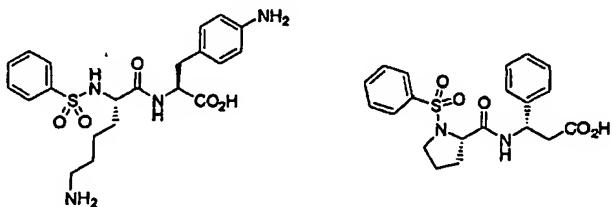
(84) 指定国(広域): ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(54) 発明の名称: カルボン酸誘導体



(57) Abstract: The compounds represented by the following formulae, which have  $\alpha 2 \beta 1$  integrin inhibitory activity (inhibition of bonding between GPIa/IIa and collagen), or analogues thereof; and a remedial or preventive agent for various diseases which contains any of the compounds and derivatives.

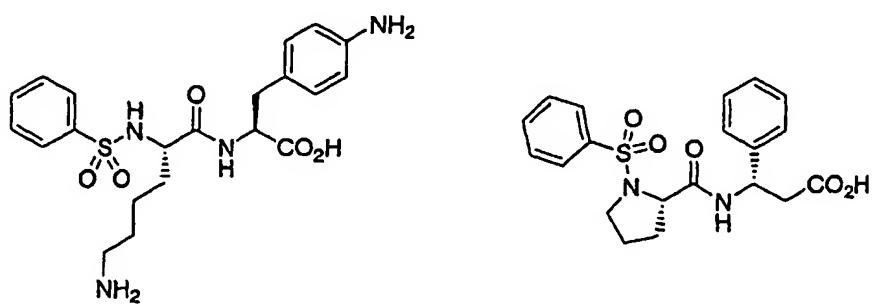
/競業有/

WO 03/008380 A1



## (57) 要約:

本発明は、 $\alpha 2\beta 1$ インテグリン阻害 (GPIa/IIa-コラーゲン結合阻害) 作用を有する下記式で表される化合物又はその類縁体及び該化合物を含有する各種疾病的治療薬又は予防薬に関する。



## 明細書

## カルボン酸誘導体

## 発明の背景

本発明はカルボン酸誘導体、および医薬品としてのカルボン酸誘導体の使用に関するものである。本発明の化合物は $\alpha 2 \beta 1$ インテグリンを阻害 (GPIa/IIaとコラーゲンとの結合を阻害) することにより抗血小板活性、抗血栓活性を示し、心筋梗塞、狭心症、急性冠性症候群 (acute coronary syndrome)、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、脳梗塞、脳卒中、肺塞栓症などの動脈および静脈における血栓を原因とする疾患に対する治療薬、あるいは予防薬として有用である。

心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、脳卒中、脳梗塞等の虚血性脳疾患はいずれも動脈内に血栓が生じることによって引き起こる動脈血栓症である。近年の食習慣を含めた生活習慣の変化に伴い、これら血栓症による死亡者は増加の一途をたどっている。

動脈血栓症は動脈硬化、加齢、高脂血症、喫煙、ストレス等の原因として血管内腔に存在する血管内皮細胞が傷害されると、その部位に血小板が粘着し、血小板が活性化することによって血小板同士の凝集反応が起きる結果、血小板血栓が生じる。さらにその部位で血液凝固系が亢進し赤色血栓が生じることによって血管が狭窄、さらには閉塞することによって血栓症が生じると考えられている。そこでこの血栓形成を阻止するためには血小板の粘着、活性化を阻害するような「抗血小板薬」が用いられる。抗血小板薬としては古くよりaspirinが用いられてきた。Aspirinは血小板のシクロオキシゲナーゼを阻害することによって血小板に対する活性化因子であるトロンボキサンA2の生成を押さえることによって抗血小

板作用を発揮する。Aspirinは動脈血栓症の再発（二次予防）効果が認められているものの、その効果は十分でない。さらにticlopidine、clopidogrel等の薬剤も臨床で多く使われており同様の動脈血栓症の二次予防効果が示されているが、これらの薬剤はその有効性は十分ではなく、さらに強力な効果を発揮する抗血小板薬が望まれてきた。そこで近年登場したのが、血小板上のフィブリノーゲン受容体であるグリコプロテインIIb/IIIa (glycoprotein IIb/IIIa; GPIIb/IIIa) に対する拮抗薬である (E. J. Topol et al., Lancet, 353, 227-231, 1999)。フィブリノーゲンは血小板凝集が起きる際、血小板同士を架橋する血清蛋白質であり、血小板は活性化によってGPIIb/IIIaの構造を変化させフィブリノーゲンを介して血小板同士が結合する。GPIIb/IIIa拮抗薬はこの凝集反応を阻害することによって血小板血栓の形成、すなわち血栓の形成を阻害することができる。GPIIb/IIIa拮抗薬として現在最も有効であると考えられているものは、抗GPIIb/IIIaキメラ抗体であるReo-Pro (Abciximab) である (M. Madan et al., Circulation, 98, 2629-2635, 1998)。本薬剤は多くの大規模臨床試験で高い有効性を示しているものの、蛋白質であるため連続投与が困難であり、投与が容易な低分子量化合物のGPIIb/IIIa拮抗薬も開発されている。しかしながら、現在臨床使用が認められているGPIIb/IIIa拮抗薬はintegrelin、tirofiban等のいずれも静脈内投与による薬剤であり、経口剤として開発されてきたものは現在までのところ臨床試験での有効性が示されていない (E. J. Topol et al., Lancet, 353, 227-231, 1999、M. Madan et al., Circulation, 98, 2629-2635, 1998)。

ところで、血小板膜表面蛋白質をターゲットとした抗血小板薬のターゲットとしては、GPIIb/IIIaとフィブリノーゲンの結合以外に、血小板グリコプロテインIb/IX (glycoprotein Ib/IX; GPIb/IX) と血漿蛋白質であるフォンビルブランド因子の結合、グリコプロテインIa/IIa (glycoprotein Ia/IIa; GPIa/IIa) とコラーゲンの結合等、血小板の初期の血管壁への粘着反応が挙げられる（池田、医

学のあゆみ、193, 1222 (2000))。このうち、GPIbとvWFの結合を阻害することは、GPIIb/IIIa拮抗薬に比べ出血リスクが低いことが報告されており (S. Kageyama et al., Br. J. Pharmacol., 122, 165-171, 1997)、血小板の初期の血管壁への粘着反応を阻害することの有効性、GPIIb/IIIa拮抗薬に対する優位性は明らかである。

GPIa/IIaとコラーゲンの結合に関しては、近年多くの報告により、有効な抗血小板薬のターゲットであることが示されてきている。例えばSavageらは近年血管内皮下組織をガラス上にコーティングした上に血液を流して、高いすり応力 (shear stress) をかけた際におこるECM上への血小板粘着をGPIb-vWFを阻害する抗vWF-A1 (A1;GPIb結合部位) 抗体だけでなく、抗vWF-A3 (A3;コラーゲン結合部位) 抗体、抗GPIa/IIa ( $\alpha 2\beta 1$ ) 抗体も同等に阻害することを報告している (B. Savage et al., Cell, 94, 657-666, 1998)。すなわち、血小板粘着を阻害するターゲットはGPIb/IX-vWFの結合を阻害することだけでなく、GPIa/IIa-コラーゲンの結合、vWFとコラーゲンの結合のいずれかを阻害することによりなし得ると考えられる。さらに、GPIa/IIaが血栓症発症に重要な役割を果たしていることは、近年報告されたGPIaの遺伝子多型 (polymorphism) と血栓症発症との関係を見ても明らかである。すなわち、GPIa/IIaには遺伝的に3種類の遺伝子多型し、このうち807番目の塩基がTである遺伝子を持つ人はGPIa/IIaの発現量が高く、高いすり応力 (shear stress) 下でのコラーゲンへの血小板粘着が高いこと (M. Kritzik et al., Blood, 92, 2382-2388, 1998)、若年における心筋梗塞の発症リスクが有意に高いことが報告されている (S. Santoso et al., Blood, 93, 2449-2453, 1999)。

以上のことより、GPIa/IIa-コラーゲンの結合の阻害は、抗血小板薬、すなわち抗血栓薬の重要なターゲットの一つであると考えられる。しかしながらGPIa/IIa-コラーゲンの結合を阻害する物質の報告は少なく、特異的なモノクローナル

抗体を含めいずれも蛋白質あるいはペプチドに限られている。例えばヒル唾液由来のコラーゲン結合蛋白質calin (J. Harsfalvi et al., Blood, 85, 705-711, 1995)、LAPP (T. M. Connolly et al., J. Biol. Chem., 267, 6893-6898, 1992)、あるいは環状ペプチドcyclic-Cys-Thr-Arg-Lys-Lys-His-Asp-Cys (O. Pentikainen et al., J. Biol. Chem., 274, 31493-31505, 1999) 等にGPIa/IIa-コラーゲンの結合を阻害する活性が報告されているが、さらに低分子量の、たとえば経口投与可能な阻害物質はこれまで報告されていない。また、GPIa/IIa-コラーゲンの結合を阻害する合成ペプチドとしては、Gly-Pro-Ala-Gly-Lys-Asp-Gly-Glu-Ala-Gly-Ala-Gln-Gly (コラーゲンI  $\alpha 1$  chainの430-442番に相当する配列)、Lys-Asp-Gly-Glu-Ala (ともにW. D. Staatz et al., J. Biol. Chem., 266, 7363-7367, 1991)、Tyr-Gly-Tyr-Tyr-Gly-Asp-Ala-Leu-Arg (Laminin-1  $\beta 1$  chainの993-1001番に相当する配列) (P. Underwood et al., Biochem. J., 309, 765-771, 1995)、Gly-Gly-Pro-Hyp-Gly-Pro-Arg (triple-helical) (コラーゲンIIIの522-528番に相当する配列) (L. F. Morten et al., J. Biol. Chem., 272, 11044-11048, 1997)、Cyclic-Cys-Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro-Cys (P. M. Carderelli et al., J. Biol. Chem., 267, 23159-23164, 1992) 等が報告されているが、現在までのところこれらの配列をもとにした低分子阻害物質創出の報告はない。また、GPIa/IIa-コラーゲンの結合を阻害する物質が実際に抗血栓活性示すことは、例えば前述のcalinはハムスター血栓モデル (damaged femoral vein) に対して有効であることが報告されており (H. Dyckmyn et al., Blood, 85, 712-719, 1995)、また前述した通りGPIa/IIaの発現量が高い遺伝子多型を持つ人が、若年における心筋梗塞の発症リスクが有意に高いこと (S. Santoso et al., Blood, 93, 2449-2453, 1999) などからも明らかであり、心筋梗塞をはじめとする血栓症に有効な薬剤となり得る。なお、血栓症としては心筋梗塞、狭心症、急性冠性症候群 (acute coronary syndrom)、末梢動脈閉塞症、深部静脈血

栓症、脳梗塞、脳卒中、肺塞栓症などの動脈および静脈における血栓を原因とする疾患が挙げられる。

GPIa/IIaは血小板上に存在するインテグリンスーパーファミリー (integrin superfamily) に属する膜糖蛋白質であり、その組み合わせから $\alpha 2\beta 1$ インテグリンとも呼ばれる。インテグリン (integrin) とは、 $\alpha$ 鎖と $\beta$ 鎖が非共有結合で結合する細胞膜表面上のヘテロダイマー構造を持つ糖蛋白質であり、 $\alpha$ 鎖は少なくとも14種類、 $\beta$ 鎖は少なくとも8種類が知られ、その組み合わせから $\alpha n\beta m$ インテグリンと称される (A. Sonnenberg, Curr. Topic. Microbiol. Immun., 184, 7, 1993)。GPIa/IIa ( $\alpha 2\beta 1$ インテグリン) は血小板、巨核球のほかモノサイト、活性化T細胞、活性化fibroblast等にも発現し、VLA-2 (very late antigen-2) とも呼ばれる、コラーゲン、ラミニンに対する受容体である (S. A. Santoro and M. M. Zutter, Thromb. Haemost., 74, 813-821, 1995)。他のインテグリンの中にはすでに多くの低分子阻害物質が見出され、医薬品として開発されている。例えば前述した $\alpha IIb\beta 3$ インテグリン (GPIIb/IIIa)、あるいは $\alpha 3\beta v$ インテグリンについてはArg-Gly-Asp (RGD) という認識配列から、様々な低分子の阻害物質が見出されている。また、 $\alpha 4\beta 1$ インテグリンはVCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1)、フィブロネクチン等に対する受容体であり、また $\alpha 4\beta 7$ はMadCAMに対する受容体であるが、その認識配列Leu-Asp-Val (LDV) から同様に様々な低分子阻害物質が創出されている。最近、GPIa/IIaとコラーゲンの結合に関する知見が報告されている。これは、GPIa/IIaのGPIa ( $\alpha 2$ サブユニット) 内に含まれるI-domainと呼ばれるコラーゲン結合部分とコラーゲンを模倣した合成ペプチドとの共結晶を作成し、その立体構造を明らかにしたものである。しかしながら現在までのところ、 $\alpha IIb\beta 3$ インテグリン (GPIIb/IIIa)、 $\alpha 3\beta v$ インテグリンのRGD配列、 $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 4\beta 7$ のLDV配列のような認識配列は見出されていない。

RGD配列を模倣した $\alpha$ IIb $\beta$ 3 (GPIIb/IIIa) 、 $\alpha$ 3 $\beta$ vinテグリソ阻害剤としては、現在までに多くの化合物が見出されてきている。(C.D.Eldred and B.D.Judkins, Prog. Med. Chem. 36, 29-90 (1999))

また、 $\alpha$ 4 $\beta$ 1、 $\alpha$ 4 $\beta$ 7インテグリソに対する阻害剤として、LDV (Leu-Asp-Val) の配列をもとにした環状ペプチドの創出、さらにそのペプチドミメティック (S. P. Adams et al., WO9622966、A. J. Souers et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 2297, 1998) 、さらにはジペプチドを基本骨格としたペプチドミメティック (J. Head et al., WO9854207、W09906391) 等が創出されてきた。また、フェニル基に置換を有する多数のフェニルアラニン誘導体が $\alpha$ 4 $\beta$ 1、 $\alpha$ 4 $\beta$ 7インテグリソに対する阻害剤として得られている (WO-0043354、WO-0043371、WO-0043413、WO-0043415、WO-9967230、WO-9935163、WO-9906437、WO-9906436、WO-9906435、WO-9906434、WO-9906433、WO-9906432、WO-9906431、WO-9906391、WO-9906390、WO-9853817、WO-9853814、WO-9854207、JP-08325233、WO-9512611、EP-498268、JP-04154732)。これらの詳細についてはいくつかの総説で詳しく説明されている (S. P. Adams et al., Ann. Report in Med. Chem., 34, 179-189, 1999、J. R. Porter, IDrugs, 3, 788-198, 2000 (Current Drug Ltd. ISSN 1369-7056))。これら報告されているものの多くは、 $\alpha$ 4 $\beta$ 1、あるいは/および $\alpha$ 4 $\beta$ 7インテグリソに対して特異的な阻害剤であることを示しており、例えばWO9854207では、見出された化合物が $\alpha$ 4インテグリソに対して特異的であり、他のサブタイプの $\alpha$ インテグリソに対しては実質的な阻害活性を持たないことが明示されている。また、インテグリソの1種である $\alpha$ 9 $\beta$ 1はVCAM-1の受容体であることが示されており (Y. Taooka et al., J. Cell. Biol., 145, 413-419, 1999)、Yednockらは $\alpha$ 4インテグリソ阻害化合物を $\alpha$ 9 $\beta$ 1阻害剤として報告している (W09906391)。

しかしながら、 $\alpha$ 2 $\beta$ 1インテグリソ (GPIa/IIa) はコラーゲン、ラミニンをリ

ガンドとし、VCAM-1とは結合せず、またRGDを認識しないと一般的に考えられていることから、多数の阻害剤が知られている $\alpha$ 4インテグリン阻害物質、RGDを模した $\beta$ 2インテグリン阻害物質をリードに、 $\alpha$ 2 $\beta$ 1インテグリン (GPIa/IIa) の阻害物質を創出することは不可能であると考えられる。また、GPIa/IIa-コラーゲンの結合を阻害することが報告されている前述のペプチドはいずれも5残基以上と長く、一般的に4残基以上のペプチドのアミノ酸配列から低分子の化合物を創出することは、現在の科学技術レベルでは非常に困難である。

ところで、GPIa/IIaとコラーゲンとの結合を検出する方法はいくつか報告されている。例えばGPIa (インテグリン $\alpha$ 2) 内に存在するI-domainと呼ばれる部分構造を組換え体蛋白質として発現させ、コラーゲンとの結合に対する阻害活性を評価する方法 (H. Depraetere et al., Thromb. Haemost., 77, 981-985, 1997、Ivaska et al., J. Biol. Chem., 274, 3513-3521, 1999)、静止下における血小板のコラーゲンへの粘着に対する阻害活性を測定する方法 (S.A. Santoro and L.W. Cunningham., Methods. Enzymol., 82 Pt A:509-13, 1982)、コラーゲン固相化ポリスチレンビーズによって惹起される血小板凝集に対する阻害活性を測定する方法 (B.S.Coller et al., Blood, 74, 182-192, 1989) 等が報告されている。

#### 発明の開示

本発明は $\alpha$ 2 $\beta$ 1インテグリン阻害作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明はまた、 $\alpha$ 2 $\beta$ 1インテグリン阻害剤を含有する医薬組成物を提供する。

本発明はまた、 $\alpha$ 2 $\beta$ 1インテグリン阻害作用を有する抗血小板剤を提供する。

本発明はまた、 $\alpha$ 2 $\beta$ 1インテグリンを阻害することにより抗血小板活性、抗血栓活性を示し、心筋梗塞、狭心症、急性冠性症候群 (acute coronary syndrom)

、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、脳梗塞、脳卒中、肺塞栓症などの動脈および静脈における血栓を原因とする疾患に対する治療薬、あるいは予防薬を提供することを目的とする。

本発明はまた、 $\alpha 2\beta 1$ インテグリン阻害剤を提供することを目的とする。

本発明はまた、GPIa/IIa—コラーゲン結合阻害剤を提供することを目的とする

。

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究をおこなった。

本発明者らはGPIa/IIaとコラーゲンの結合阻害活性を評価する方法として、報告されているコラーゲン固相化ポリスチレンビーズによって惹起される血小板凝集に対する阻害活性を測定する方法 (B.S.Coller et al., Blood, 74, 182-192, 1989) を改良した評価系を用いて、種々の化合物の評価を行った。

この結果、ある特定の構造を有するカルボン酸誘導体が優れたGPIa/IIa-コラーゲン結合阻害を示すことを見出した。

また、これらの化合物が、他の作用 (すなわちADP、コラーゲン (溶液)、リストセチン等) による血小板凝集阻害活性が弱い、特異的なGPIa/IIa阻害物質であることを見出した。

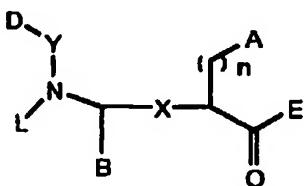
次に、上記方法によって見出されたGPIa/IIa ( $\alpha 2\beta 1$ インテグリン) とコラーゲンの結合を阻害する化合物を用いて、血栓モデル動物に対する抗血栓活性の有無を調べた。その結果、見出されたGPIa/IIa-コラーゲン結合阻害物質が、インピトロにおけるコラーゲン固相化表面に対する血小板粘着 (凝集) を引き起こす同等の血中濃度になると推定される投与量において、血栓モデル動物に対する抗血栓活性を示すことを発見した。

また、更に本研究において、天然型のアミノ酸2つをペプチド結合させた化合物は、生体内において、ペプチダーゼ等の酵素によって分解され、血中半減期が短くなる可能性も考えられた。そこで、更に鋭意研究を行なったところ、ある特

定の構造を有する非天然型アミノ酸誘導体がGPIa/IIa阻害活性を有し、且つ血中半減期も有意に延長することを発見し、本研究を完成するに至った。

すなわち、本発明はこれまでその阻害に必要な構造が明らかになっていないGPIa/IIa-コラーゲン結合に対する阻害物質を新たに発見し、その物質が血栓モデル動物に対する抗血栓活性を見出したことを特徴とする。以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は下記一般式(1)で示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。



(1)

[式中、nは0から2の整数を表し、

Xは $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^1-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1-$ のいずれかを表し、

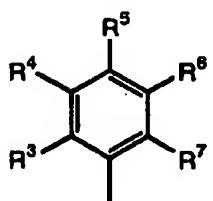
ここで、 $\text{R}^1$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、メルカプト低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換または無置換の

カルバモイル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、

Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ のいずれかを表し、

ここで、 $\text{R}^2$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、

A及びDはそれぞれ同じでも異なっていても良く、下記一般式（2）で表される基、アリール基、ヘテロアリール基を表し、



(2)

（式中 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ はそれぞれ同じでも異なっていても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級

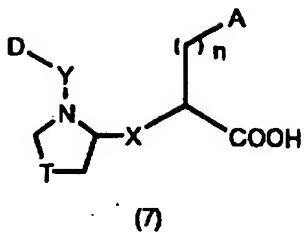
アルコキシ基、置換または無置換アミノ低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ヘテロアロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフォニル基、アリールチオ基、アリールスルfonyl基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリールスルfonyl基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表す。)

Bは置換または無置換のアミノ低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、

Lは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでいても良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでいても良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、メルカブト低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、

Eは水酸基、低級アルコキシ基、置換または無置換のアミノ基、ヒドロキシルアミノ基のいずれかを表す。】

本発明はまた、下記一般式（7）で示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。



[式中、nは0又は1の整数を表し、

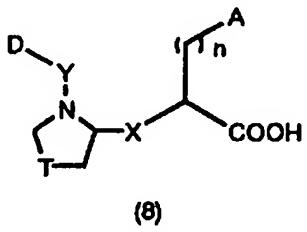
Xは $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^1-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1-$ のいずれかを表し（式中、 $\text{R}^1$ は上で定義したのと同じである）

Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ のいずれかを表し（式中、 $\text{R}^2$ は上で定義したのと同じである）、

A及びDはそれぞれ同じでも異なっていても良く、一般式（2）で表される基、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかの基を表し、

Tは酸素原子、硫黄原子、炭素原子、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{S}\text{O}_2-$ で表される基のいずれかの基を表す。]

本発明はまた、下記一般式（8）で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。



[式中、nは0から1の整数を表し、

Xは $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^1-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1-$ のいずれかを表し（式中、 $\text{R}^1$ は上で定義したのと

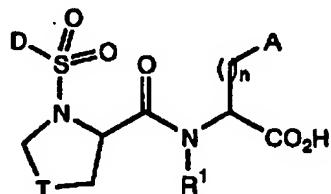
同じである)、

Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{S})-$ 、のいずれかを表し(式中、 $\text{R}^2$ は上で定義したのと同じである)、

A及びDはそれぞれ同じでも異なっていても良く、一般式(2)で表される基、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかを表し、

Tは酸素原子、硫黄原子、炭素原子、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{S}\text{O}_2-$ で表される基のいずれかを表す。]

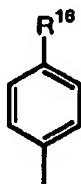
本発明はまた、下記一般式(9)で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。



(9)

[式中、nは0または1の整数を表し、

Aは下記一般式(10)で示される基、イミダゾール基、ナフチル基、チエニル基、ベンジル基、3,4-ジクロロフェニル基のいずれかを表し、

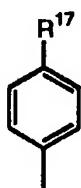


(10)

(式中 $\text{R}^{16}$ は水素原子、水酸基、アミノ基、アセチルアミノ基、ニトロ基、臭素原子、低級アルキル基、フェニル基のいずれかを表す。)

R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、メルカブト低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、

Dは下記一般式（11）で示される基、ナフチル基、チエニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基のいずれかを表し、



(11)

（式中R<sup>17</sup>は水素原子、ニトロ基、アセチルアミノ基、フェニル基、臭素原子、低級アルキル基のいずれかを表す。）

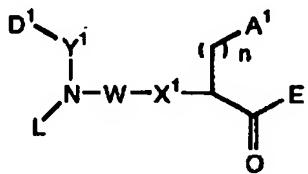
Tは酸素原子、硫黄原子、炭素原子、-CH(OH)-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-SO-、-S<sub>0</sub>-で表される基のいずれかを表す。】

但し、以下の化合物；N-（フェニルスルfonyl）-L-プロリル-3-（2-ナフチル）-L-アラニン、N-{4-{(4R)-3-[（3, 4-ジメトキシフェニル）スルfonyl]}-1, 3-チアゾリジニル}カルボニル}-3-（2-ナフチル）-L-アラニン、N-（2-チエニルスルfonyl）-L-プロリル-L-フェニルアラニン、N-[（3, 4-ジメトキシフェニル）スル

フォニル] -L-プロリル-L-フェニルアラニン、N-[4-(アセトアミノ)フェニル]スルフォニル] -L-プロリル-L-フェニルアラニン、N-[4-ニトロフェニル]スルフォニル] -L-プロリル-L-フェニルアラニン、N-[4-t-ブチルフェニル]スルフォニル] -L-プロリル-L-フェニルアラニン、N-(2-ナフタレンスルフォニル) -L-プロリル-L-フェニルアラニン、N-(フェニルスルフォニル) -L-プロリル-L-フェニルアラニンを除く。

本発明は、上記一般式(1)、(7)、又は(9)のいずれかで示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分とする医薬組成物を提供する。

本発明は、下記一般式(12)で示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分とする抗血小板剤を提供する。



(12)

[式中、nは0から2の整数を表し、mは0から2の整数を表し、  
 $X^1$ は分子間結合、-0-、-CH<sub>2</sub>0-、-NR<sup>1,8</sup>-、-CH<sub>2</sub>NR<sup>1,8</sup>-、-C(=O)0-、  
-C(=O)NR<sup>1,8</sup>-、-NR<sup>1,8</sup>C(=O)NR<sup>1,9</sup>-、-C(=S)NR<sup>1,8</sup>-、-NR<sup>1,8</sup>C(=S)NR<sup>1,9</sup>-、-CH<sub>2</sub>S-、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1,8</sup>-のいずれかを表し、

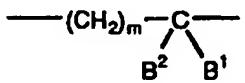
ここで、R<sup>1,8</sup>、R<sup>1,9</sup>はそれぞれ同じでも異なっていても良く、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置

換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換され低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、メルカブト低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、

$Y^1$  は分子間結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{SO}_2-$  のいずれかを表し、

ここで、 $R^{20}$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、

$W$  は下記一般式 (a) で表される基であるか又はフェニレン基であり、



(a)

$A^1$  は上記一般式 (2) で表される基、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基を表し、

$B^1$  及び  $B^2$  はそれぞれ同じでも異なっていても良く、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでいても良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでいても良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基（該アリール基は、水酸基、低級アルキル基、低級アル

コキシ基から選ばれるいずれかの基により置換されていてもよい)、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、メルカブト低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、また、B<sup>1</sup> 及びB<sup>2</sup>は結合して環を形成しても良く、場合により、環中に 1 または 2 個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいても良く、

Lは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、メルカブト低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、また、B<sup>1</sup> 及びLは結合して環を形成しても良く、場合により、環中に 1 または 2 個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいても良く、或いは、該環が、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換または無置換のアミノ基から選ばれるいずれかの基により置換されていてもよく、

D<sup>1</sup>は上記一般式(2)で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロ

アリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基を表し、

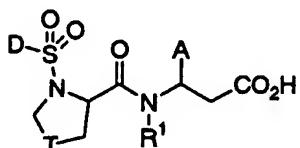
Eは水酸基、低級アルコキシ基、置換または無置換のアミノ基、ヒドロキシルアミノ基のいずれかを表す。】

本発明は、上記一般式（12）で示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分とする心筋梗塞、狭心症、急性冠性症候群、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、脳梗塞、脳卒中、肺塞栓症のいずれかに対する治療薬または予防剤を提供する。

本発明は、上記一般式（12）で示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分とする $\alpha 2 \beta 1$ インテグリン阻害剤を提供する。

本発明は、上記一般式（12）で示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分とするGPIa/IIa—コラーゲン結合阻害剤を提供する。

本発明はまた、下記一般式（13）で示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。

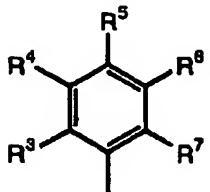


(13)

[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低

級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、メルカブト低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、

A及びDはそれぞれ同じでも異なっていても良く、下記一般式（2）で表される基、アリール基、ヘテロアリール基を表し、



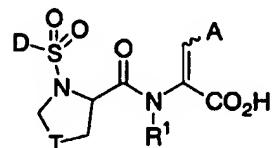
(2)

（式中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>はそれぞれ同じでも異なっていても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、置換または無置換アミノ低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基

、アジド基、置換または無置換アミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシル基  
 、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級  
 アルカノイル基、低級ハロゲノアルカノイル基、アロイル基、ヘテロアロイル基  
 、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフォニル基、ハロゲノアルキルスルフ  
 オニル基、アリールチオ基、アリールスルフォニル基、ヘテロアリールチオ基、  
 ヘテロアリールスルフォニル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル  
 基のいずれかを表す。）

Tは酸素原子、硫黄原子、炭素原子、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{S}\text{O}_2-$ で表される基のいずれかを表す。】

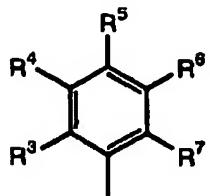
本発明はまた、下記一般式（14）で示されるカルボン酸誘導体またはその医  
 薬的に許容しうる塩を提供する。



(14)

[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基  
 、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロア  
 リール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低  
 級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置  
 換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基  
 、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、メルカブ  
 ト低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級  
 アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換または無置換のカ  
 ルバモイル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表  
 し、

A及びDはそれぞれ同じでも異なっていても良く、下記一般式（2）で表される基、アリール基、ヘテロアリール基を表し、



(2)

（式中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>はそれぞれ同じでも異なっていても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、置換または無置換アミノ低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アジド基、置換または無置換アミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、低級ハロゲノアルカノイル基、アロイル基、ヘテロアロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフォニル基、ハロゲノアルキルスルfonyl基、アリールチオ基、アリールスルfonyl基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリールスルfonyl基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表す。）

Tは酸素原子、硫黄原子、炭素原子、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{S}\text{O}_2-$ で表される基のいずれかを表す。】

本発明は、上記一般式(13)、又は(14)のいずれかで示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分とする医薬組成物を提供する。

本発明は、上記一般式(13)、又は(14)のいずれかで示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分とする抗血小板剤を提供する。

本発明は、上記一般式(13)、又は(14)のいずれかで示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分とする心筋梗塞、狭心症、急性冠性症候群、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、脳梗塞、脳卒中、肺塞栓症のいずれかに対する治療薬または予防剤を提供する。

本発明は、上記一般式(13)、又は(14)のいずれかで示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分とする $\alpha 2\beta 1$ インテグリン阻害剤を提供する。

本発明は、上記一般式(13)、又は(14)のいずれかで示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分とするGPIa/IIa-コラーゲン結合阻害剤を提供する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本明細書において用いた略記号の意味を以下に示す。

Thz=チアゾリジン-4-カルボン酸

Pic=ピベコリン酸

Tic=1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸

Cle=シクロロイシン

(3)Abz=3-アミノ安息香酸

Cha=3-シクロヘキシル-L-アラニン

Ala(4-py)=3-(4-ピリジル)-L-アラニン

Nal(2)=3-(2-ナフチル)-L-アラニン

Hph=ホモフェニルアラニン((+)-2-アミノ-4-フェニル酪酸)

Abu=4-アミノブタン酸

Orn=オルニチン

Hypヒドロキシプロリン

Ph=フェニル基又はフェニレン基

Naph=ナフチル基

MeO=メトキシ基

Ac=アセチル基

Fmoc=9-フルオレニルメトキシカルボニル基

Boc=第三ブトキシカルボニル基

DBU=1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

DIC=N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド

DMF=ジメチルホルムアミド

DMSO=ジメチルスルホキシド

HOBt=1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

MsCl=メタンスルフォニルクロリド

NMP=N-メチルピロリドン

Pd(OAc)<sub>2</sub>=酢酸パラジウム

TBACl=テトラ n-ブチルアンモニウム クロリド

TEA=トリエチルアミン

THF=テトラヒドロフラン

WSC・HCl=1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩  
Pro、Gln、Lys、Ala、Leu、Ser、Glu、Tyr、His、Phe、Asnの意味は、例えば  
、化学大辞典(共立出版)に記載されているとおりである。

本明細書における低級アルキル基等の「低級」という語は、炭素数が1～8の  
基を意味し、好ましくは炭素数1～6、より好ましくは炭素数1～4である。

アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、  
アルカノイル基、アルキルアミノ基等の成分としてのアルキル基、アルケニル基  
、アルキニル基は直鎖若しくは分岐鎖状であることができる。

アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、  
ブチル基、セカンダリーブチル基、ターシャリーブチル基、ペンチル基、ヘキシ  
ル基などが挙げられ、炭素数1～6が好ましく、より好ましくは、1～4である  
。

アルケニル基はビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げ  
られ、炭素数2～6が好ましく、より好ましくは、2～4である。

アルキニル基としてはエチニル基、プロピニル基、ブチニル基等が挙げられ、  
炭素数2～8が好ましく、より好ましくは、2～4である。

環状アルキル基は、置換または無置換の環状アルキル基を意味し、例としては  
シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ノ  
ルボルニル基、アダマンチル基等が挙げられ、炭素数3～8が好ましく、より好  
ましくは、3～6である。

アルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロ  
ピルオキシ基等が挙げられ、炭素数1～6が好ましく、より好ましくは、1～4  
である。

ヘテロ原子としては窒素、酸素、イオウ等が挙げられる。

ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示している。

ハロゲノアルキル基としては、クロロメチル基、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ペントフルオロエチル基等が挙げられる。

ハロゲノアルコキシ基としてはトリクロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が挙げられる。

ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等が挙げられる。

無置換アミノアルキル基としてはアミノメチル基、アミノエチル基、アミノブロビル基、アミノブチル基、アミノベンチル基等が挙げられ、炭素数1～6が好ましく、より好ましくは炭素数3～5である。

メルカブトアルキル基としては、メルカブトメチル基、メルカブトエチル基等が挙げられる。

ヒドロキシアルコキシ基としては、ヒドロキシエトキシ基、ヒドロキシプロポキシ基等が挙げられる。

アルコキシアルキル基としては、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等が挙げられる。

アルキルチオアルキル基としては、メチルチオメチル基、メチルチオエチル基等が挙げられる。

アルコキシアルコキシ基としては、メトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基等が挙げられる。

環中にヘテロ原子を含んでも良い環状アルキル基は、置換または無置換のどちらでもよく、例としては、シクロベンチル基、シクロヘキシル基、ピベリジル基、ピベラジニル基、モルホリニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ウラシル基等の4～8員環が好ましく、より好ましくは5～7員環である。

本明細書においてアリール基は、置換または無置換のアリール基を意味し、フ

エニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基及び置換されたフェニル基であり、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、ニトロ基、置換または無置換のアミノ基が特に置換基として好ましい。

ヘテロアリール基は置換または無置換のヘテロアリール基を意味し、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、ピラゾリル基、ピロリル基、トリアジル基、フリル基、チエニル基、イソキサゾイル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾイミダゾリル基等が挙げられ、好ましくはピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、フリル基、チエニル基及び置換されたピリジル基、フリル基、チエニル基等であり、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、ニトロ基、置換または無置換のアミノ基が特に置換基として好ましい。

アリール基で置換された低級アルキル基はたとえば、置換または無置換のベンジル基、置換または無置換のフェネチル基等があげられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、ニトロ基、置換または無置換のアミノ基が特に置換基として好ましい。

ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基の例としては例えピリジルメチル基が挙げられハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、ニトロ基、置換または無置換のアミノ基が特に置換基として好ましい。

アリール基で置換された低級アルコキシ基はたとえば、置換または無置換のベンジルオキシ基、置換または無置換のフェニルエチルオキシ基等があげられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、ニトロ基、置換または無置換のアミノ基が特に置換基として好ましい。

ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基の例としては例えばビリジルメトキシ基が挙げられハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、ニトロ基、置換または無置換のアミノ基が特に置換基として好ましい。

アリールオキシ基は、置換または無置換のアリールオキシ基を意味し、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはフェノキシ基及び置換されたフェノキシ基であり、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、ニトロ基、置換または無置換のアミノ基が特に置換基として好ましい。

ヘテロアリールオキシ基は置換または無置換のヘテロアリールオキシ基を意味し、ビリジルオキシ基、ピラジルオキシ基、ピリミジルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、ピロリルオキシ基、トリアジルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、イミダゾイルオキシ基、イソキサゾリルオキシ基、イソチアゾリルオキシ基、インドリルオキシ基、キノリルオキシ基、イソキノリルオキシ基、ベンゾイミダゾリルオキシ基等が挙げられ、好ましくはビリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、フリル基、チエニル基及び置換されたビリジル基、フリル基、チエニル基等であり、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、ニトロ基、置換または無置換のアミノ基が特に置換基として好ましい。

本明細書においてアルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ヒバロイル基等が挙げられる。

アロイル基としてはそれぞれ置換または無置換のベンゾイル基等が挙げられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、ニトロ基、置換または無置換のアミノ基が特に置換基として好ましい。

ヘテロアロイル基としてはビリジルカルボニル基等が挙げられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、ニトロ基、置換または無置換のアミノ基が特に置換基として好ましい。

ハロゲノアルカノイル基としては、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。

本明細書においてアルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基等があげられる。

アルキルスルフォニル基としては、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等があげられる。

アリールチオ基としては置換または無置換のフェニルチオ基等が挙げられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、ニトロ基、置換または無置換のアミノ基が特に置換基として好ましい。

アリールスルホニル基としては置換または無置換のベンゼンスルホニル基等が挙げられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、ニトロ基、置換または無置換のアミノ基が特に置換基として好ましい。

ヘテロアリールチオ基としては、ビリジルチオ基等があげられる。

ヘテロアリールスルホニル基としては、ビリジルスルホニル基、チエニルスルホニル基等があげられる。

ハロゲノアルキルスルホニル基としては、トリフルオロメタンスルホニル基等が挙げられる。

本明細書においてアルキルオキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ターシャリーブトキシカルボニル基等、またアリール置換アルコキシカルボニル基としてはベンジルオキシカルボニル基、9-フル

オレニルメトキシカルボニル基等があげられる。

置換カルバモイル基としては、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ピロリジルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、フェニルカルバモイル基、置換フェニルカルバモイル基等が挙げられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、ニトロ基、置換または無置換のアミノ基が特に置換基として好ましい。

無置換カルバモイル基としては、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基、カルバモイルプロピル基等が挙げられ、炭素数2～6が好ましく、より好ましくは2～4である。

本明細書において置換アミノ基および置換アミノアルキル基、置換アミノアルコキシ基における置換基としては、低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、ハロゲノアルキルスルホニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、アリール置換低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のチオカルバモイル基等が挙げられる。

本明細書において、アミノ基保護基とは、アミノ基を保護するのに通常用いられる保護基であり、アミノ基を諸反応から保護するものであれば特に限定されない。具体的には、ホルミル基、アセチル基、ビバロイル基などのアシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基などがあげられる。

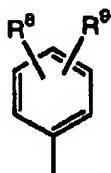
上記一般式(1)において、

nは0又は1が好ましい。

Xで表される基としては、 $-\text{CH}_2\text{NR}^1-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1-$ が好ましく、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1-$ が特に好ましい。ここで、 $\text{R}^1$ で表される基としては、水素原子が好ましい。

Yで表される基としては、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ が好ましく、 $-\text{SO}_2-$ が特に好ましい。

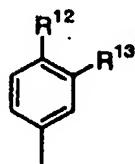
Aで表される基としては、下記一般式(3)で表される基、ナフチル基、インドリル基、ピリジル基が好ましい。さらに特に、下記一般式(5)で表される基、インドリル基が好ましい。



(3)

一般式(3)において、 $\text{R}^8$ は、水素原子、水酸基、置換又は無置換アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基のいずれか、好ましくは水素原子を示す。

$\text{R}^9$ は、水素原子又はハロゲン原子、好ましくは水素原子を示す。



(5)

一般式(5)において、 $\text{R}^{12}$ は、水素原子、水酸基、無置換アミノ基、アセチルアミノ基、ニトロ基、臭素原子のいずれか、好ましくは水素原子を示す。

$\text{R}^{13}$ は、水素原子又は塩素原子、好ましくは水素原子を示す。

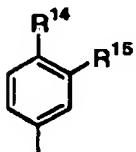
Dで表される基としては、下記一般式(4)で表される基、ナフチル基、チエニル基が好ましく、さらに特に、下記一般式(6)で表される基が好ましい。



(4)

一般式(4)において、R<sup>10</sup>は、水素原子、低級アルキル基、ニトロ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子のいずれか、好ましくは、水素原子、低級アルキル基、ニトロ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシ基、アリール基、ハロゲン原子、より好ましくは水素原子、チープチル基、ニトロ基、アセチルアミノ基、フェニル基、臭素原子を表す。

R<sup>11</sup>は、水素原子又は低級アルコキシ基、好ましくは水素原子を表す。



(6)

一般式(6)において、R<sup>14</sup>は、水素原子、ニトロ基、アセチルアミノ基、メトキシ基のいずれか、好ましくは水素原子、ニトロ基、アセチルアミノ基を表す。

R<sup>15</sup>は、水素原子又はメトキシ基、好ましくは水素原子を表す。

Bで表される基としては、無置換のアミノ低級アルキル基又は無置換のカルバモイル低級アルキル基が好ましく、特に炭素数2～4の無置換のアミノ低級アルキル基又は無置換のカルバモイル低級アルキル基が好ましい。

Lで表される基としては、水素原子が好ましい。

Eで表される基としては、水酸基が好ましい。

一般式（7）又は（8）において、

Aは一般式（3）で表される基、ナフチル基、インドール基、ピリジル基のいずれかで表される基であるのが好ましい。

Dは一般式（4）で表される基、ナフチル基、チエニル基のいずれかの基であるのが好ましい。

一般式（12）において、

nは、0又は1であるのが好ましく、1であるのがより好ましい。

X<sup>1</sup>は、-CH<sub>2</sub>NR<sup>1,8</sup>-、-C(=O)NR<sup>1,8</sup>-、-C(=S)NR<sup>1,8</sup>-のいずれかであるのが好ましい。ここでR<sup>1,8</sup>は、水素原子、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表わすのが好ましい。

Y<sup>1</sup>は、-CH<sub>2</sub>-、-NR<sup>2,0</sup>C(=O)-、-NR<sup>2,0</sup>C(=S)-、-SO<sub>2</sub>-のいずれかであるのが好ましい。

Wは、上記一般式（a）で表されるのが好ましい。ここで、mは0又は1であるのが好ましい。Wがフェニレン基を表すとき、1,2-、1,3-、1,4-フェニレンのいずれでもよいが、1,3-フェニレンが好ましい。

A<sup>1</sup>は、一般式（2）で表される基、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかであるのが好ましい。特に、上記一般式（3）で表される基、ナフチル基、インドール基、ピリジル基であるのが好ましい。さらに特に、上記一般式（5）で表される基、インドリル基であるのが好ましい。

B<sup>1</sup>は、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでいても良

い) で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかであるのが好ましい。

$B^2$  は、水素原子であるか、又は  $B^1$  と結合して環を形成し、場合により、環中に 1 または 2 個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいるのが好ましい。環中に含まれる原子としては、硫黄原子が好ましい。

$L$  は、水素原子、低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかの基、または、 $B^1$  及び  $L$  は結合して環を形成していて、場合により、環中に 1 または 2 個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいるのが好ましい。

$D^1$  は、上記一般式 (2) で表される基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表すのが好ましい。ここで、一般式 (2) において、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、置換または無置換のカルバモイル基のいずれかの基を表すのが好ましい。

$E$  は、水酸基であるのが好ましい。

一般式 (1) 中、

$X$  が  $-C(=O)NR^1-$ 、 $-C(=S)NR^1-$ 、 $-CH_2NR^1-$  のいずれかで表される基、

$Y$  が  $-CH_2-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^1C(=O)-$ 、 $-NR^1C(=S)-$  のいずれかで表される基であるのが好ましい。

また、一般式 (1) 中、 $n$  が 1 の整数であり、

Xが $-C(=O)NH-$ で表される基、

Yが $-SO_2-$ で表される基、

Aが下記一般式（3）で表される基、ナフチル基、インドール基、ピリジル基のいずれかで表される基、

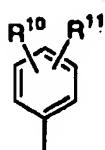


(3)

（式中R<sup>8</sup>は水素原子、水酸基、置換または無置換アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかを表し、R<sup>9</sup>は水素原子、ハロゲン原子のいずれかを表す。）

Lが水素原子、

Dが下記一般式（4）で表される基、ナフチル基、チエニル基のいずれかの基



(4)

（式中R<sup>10</sup>は水素原子、低級アルキル基、ニトロ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子のいずれかを表し、R<sup>11</sup>は水素原子、低級アルコキシ基のいずれかを表す。）

Eが水酸基であるのが好ましい。

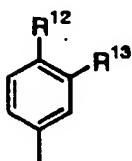
また、一般式（1）中、

nが1の整数であり、

Xが $-C(=O)NH-$ で表される基、

Yが $-SO_2-$ で表される基、

Aが下記一般式(5)で表される基、インドール基のいずれかの基、



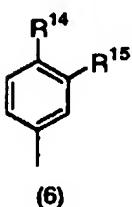
(5)

(式中R<sup>12</sup>は水素原子、水酸基、無置換アミノ基、アセチルアミノ基、ニトロ基、臭素原子のいずれかを表し、R<sup>13</sup>は水素原子、塩素原子のいずれかを表す。)

Bがアミノブチル基、カルバモイルプロピル基のいずれかの基、

Lが水素原子、

Dが下記一般式(6)で表される基、ナフチル基、チエニル基のいずれかの基



(6)

(式中R<sup>14</sup>は水素原子、ニトロ基、アセチルアミノ基、メトキシ基のいずれかを表し、R<sup>15</sup>は水素原子、メトキシ基のいずれかを表す。)

Eが水酸基であるのが好ましい。

一般式(7)中

Aが一般式(3)で表される基、ナフチル基、インドール基、ピリジル基のいずれかで表される基、

Dが一般式（4）で表される基、ナフチル基、チエニル基のいずれかの基であるのが好ましい。

一般式（8）中、

Aが一般式（3）で表される基、ナフチル基、インドール基、ピリジル基のいずれかの基、

Dが一般式（4）で表される基、ナフチル基、チエニル基のいずれかの基であるのが好ましい。

一般式（9）中、

nは1の整数を表し、

R<sup>1</sup>が水素原子、

Tが硫黄原子、炭素原子、-CH(OH)-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-で表される基のいずれかの基であるのが好ましい。

また、一般式（9）中、

nが1の整数を表し、

Aが一般式（10）で表される基、イミダゾール基のいずれかの基であり、

ここで、一般式（10）中においてR<sup>16</sup>は水素原子、水酸基、アミノ基、アセチルアミノ基、ニトロ基、臭素原子のいずれかの基であり、

R<sup>1</sup>が水素原子であり、

Tが硫黄原子、炭素原子、-CH(OH)-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-で表される基のいずれかの基であり、

Dが一般式（11）で示される基、ナフチル基、チエニル基、3,4-ジメトキシフェニル基のいずれかの基で表され、

ここで、一般式（11）中においてR<sup>17</sup>が水素原子、ニトロ基、アセチルアミノ基のいずれかの基であるのが好ましい。

一般式（12）中、

$n$ が1の整数であり、

$W$ が、 $m$ が0である一般式(a)で表される基であり、

$X^1$ が $-\text{CH}_2\text{NR}^{18}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{18}-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{18}-$ のいずれかを表わし、

ここで $R^{18}$ は、水素原子、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表わし、

$Y^1$ が $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ のいずれかを表す基であり（ $R^{20}$ は請求項13で定義したとおりである）、

$A^1$ が一般式(2)で表される基、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかを表し、

$B^1$ が低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでいても良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、

$B^2$ が水素原子であるか、又は $B^1$ と結合して環を形成し、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでおり、

$L$ が水素原子、低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかの基、または、 $B^1$ 及び $B^2$ は結合して環を形成していて、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいても良く、或いは、該環が、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換または無置換のアミノ基から選ばれる

いずれかの基により置換されていても良く、

$D^1$  が一般式 (2) で表される基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、

一般式 (2) において  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、置換または無置換のカルバモイル基のいずれかの基を表し

$E$  が水酸基であるのが好ましい。

また、 $A$  が一般式 (2) で表される基であるのが好ましい。

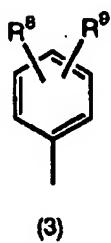
さらに、 $R^3$ ～ $R^7$  が、水素原子、アリール基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基のいずれかであるのが好ましい。

さらにまた、 $B^1$  又は  $B^2$  のいずれか一方が水素原子であり、他方が、低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基（該アリール基は置換されていても良い）、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、環状アルキル基で置換された低級アルキル基のいずれか、又は、 $L$  と結合して環を形成し、場合により環中に 1 または 2 個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでおり、或いは、該環が、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換又は無置換アミノ基のいずれかで置換されているのが好ましい。

上記一般式 (13)、(14) において、

$R^1$  は水素原子が好ましい。

$A$  として表わされる基としては、下記一般式 (3) で表される基、ナフチル基、インドール基、ピリジル基が好ましく、特に下記一般式 (3) で表わされる基、ナフチル基が好ましい。



一般式（3）において、

$R^8$  及び  $R^9$  は同じでも異なっていても良く、水素原子、水酸基、置換または無置換アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、アリール置換低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、アロイル基、アジド基、アリール基、ヘテロアリール基が好ましく、特に、水素原子、置換または無置換アミノ基、アセトアミド基、ベンズアミド基、エトキシカルボニルアミノ基、フェニルアミノカルボニルアミノ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フェニル基が好ましい。

Dとして表わされる基としては、下記一般式（4）で表される基、ナフチル基、チエニル基が好ましく、特にフェニル基が好ましい。



(4)

一般式（4）において、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は同じでも異なっていても良く、水素原子、低級アルキル基、ニトロ基、低級アシルアミノ基、アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子が好ましい。

Tとして表わされる基としては、硫黄原子、炭素原子、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}$

$\text{R}^1$  一、  $-\text{SO}-$ 、  $-\text{SO}_2-$  で表される基が好ましく、特に、炭素原子が好ましい。

一般式 (13) 中、

$\text{R}^1$  が水素原子、 A が下記一般式 (3) で表される基、ナフチル基、インドール基、ピリジル基のいずれかで表される基、



(3)

(式中  $\text{R}^8$  及び  $\text{R}^9$  は同じでも異なっていても良く、水素原子、水酸基、置換または無置換アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール置換低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、アロイル基、アジド基、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかを表す。)

D が下記一般式 (4) で表される基、ナフチル基、チエニル基のいずれかの基



(4)

(式中  $\text{R}^{10}$  及び  $\text{R}^{11}$  は同じでも異なっていても良く、水素原子、低級アルキル基、ニトロ基、低級アシルアミノ基、アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子のいずれかを表す。)

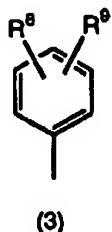
Tが硫黄原子、炭素原子、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ で表される基のいずれかの基であるのが好ましい。

また、一般式(13)中、

$\text{R}^1$ が水素原子、Aが上記一般式(3)で表される基、ナフチル基のいずれかで表される基、ここで、一般式(3)中 $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^9$ は同じでも異なっていても良く、水素原子、置換または無置換アミノ基、アセトアミド基、ベンズアミド基、エトキシカルボニルアミノ基、フェニルアミノカルボニルアミノ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フェニル基のいずれかを表し、Dがフェニル基、Tが炭素原子であるのが好ましい。

一般式(14)中、

$\text{R}^1$ が水素原子、Aが下記一般式(3)で表される基、ナフチル基、インドール基、ピリジル基のいずれかで表される基、



(3)

(式中 $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^9$ は同じでも異なっていても良く、水素原子、水酸基、置換または無置換アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、アロイル基、アジド基、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかを表す。)

Dが下記一般式(4)で表される基、ナフチル基、チエニル基のいずれかの基

、



(4)

(式中 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は同じでも異なっていても良く、水素原子、低級アルキル基、ニトロ基、低級アシリルアミノ基、アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子のいずれかを表す。)

$T$ が硫黄原子、炭素原子、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ で表される基のいずれかの基であるのが好ましい。

一般式(14)中、

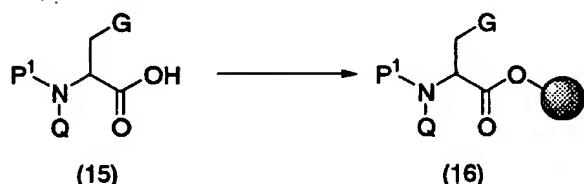
$R^1$ が水素原子、 $A$ が上記一般式(3)で表される基、ナフチル基のいずれかで表される基、ここで、一般式(3)中 $R^8$ 及び $R^9$ は同じでも異なっていても良く、水素原子、アミノ基、アセトアミド基、ベンズアミド基、エトキシカルボニルアミノ基、フェニルアミノカルボニルアミノ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フェニル基のいずれかを表し、 $D$ がフェニル基、 $T$ が炭素原子であるのが好ましい。

本発明の一般式(1)、(9)及び(12)で示されるカルボン酸誘導体の製造方法の例として、例えば $E$ が水酸基であり、 $X$ が $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1-$ 、 $Y$ が $-\text{SO}_2-$ で示される基の場合は次に示した方法を用いることにより製造することができる。

適切に保護されたカルボン酸(15)を定法に基づいて樹脂に導入する。この時、カルボン酸(15)の置換基 $G$ については一般式(1)、(9)及び(12)それぞれの説明の中で述べられた $A$ 又は $A'$ の構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点で $A$ 又は $A'$ へと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形

で保護された構造をとり、置換基Qについては一般式(1)、(9)及び(12)）それぞれの説明の中で述べられたR<sup>1</sup>の構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点でR<sup>1</sup>へと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとる。P<sup>1</sup>は、アミノ基保護基である。

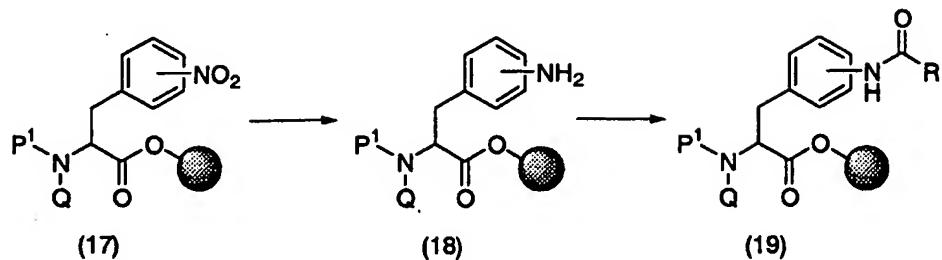
導入の反応条件としては例えば、必要に応じて HOAt (1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール)、HOBt (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)、DMAP (ジメチルアミノピリジン) 等の適切な添加剤と共に DIC (ジイソプロピルカルボジイミド)、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、EDC (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド) などの縮合剤を用い、ジクロロメタン、DMF (*N,N*-ジメチルホルムアミド)、NMP (*N*-メチル-2-ピロリドン) 等の有機溶媒中で反応させることができる。例えば樹脂として Wang レジンを用いた場合にはピリジンと 2, 6-ジクロロベンゾイルクロリドの存在下 NMP 中で反応を行いエステル (16) が得られる。



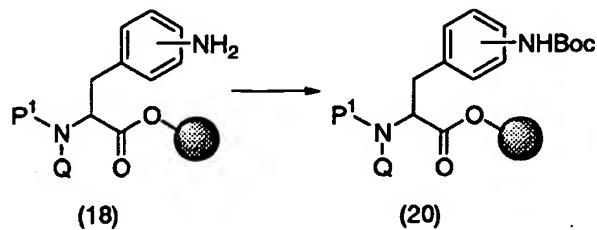
また、一般式(1)、(9)及び(12)においてA又はA'が一般式(2)で表わされ、その置換基R<sup>3</sup>—R<sup>7</sup>のいずれかがアシル基で置換されたアミノ基の場合はR<sup>3</sup>—R<sup>7</sup>のいずれかにニトロ基を有するカルボン酸を出発原料とし、上記と同様の方法で樹脂に導入する。

こうして得られたエステル（17）のニトロ基は例えばNMP：エタノール＝20：1の混合溶媒中、 $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ などにより還元することでアミン（18）へ導くことができる。続いて、例えばアセチルクロライドなどのカルボン酸クロリドと反応させることによりアミノ基上にアシル基などの置換基が導入され

たエステル（19）を合成することができる。



また、一般式（1）、（9）及び（12）においてA又はA<sup>1</sup>が一般式（2）で表わされ、その置換基R<sup>3</sup>～R<sup>7</sup>のいずれかが無置換アミノ基の場合はアミン（18）に例えば（Boc）<sub>2</sub>Oなどを用いてBoc基など適当な保護基を導入してエステル（20）とし、この保護基を後の合成工程のいずれかの時点で、例えば酸性条件下脱保護することにより合成することができる。



エステル（16）、（19）または（20）は保護基P<sup>1</sup>を脱保護することによりアミンへと変換出来る。例えば、一般式（1）、（9）および（12）においてEがヒドロキシ基、Xが $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1$ である場合、エステル（21）において置換基Rは一般式（1）、（9）あるいは（12）それぞれの説明の中で述べられたA又はA<sup>1</sup>の構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点でA又はA<sup>1</sup>へと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとるとすると、選択された保護基P<sup>1</sup>は適切な条件にて脱保護を行いアミン（22）へと導ける。

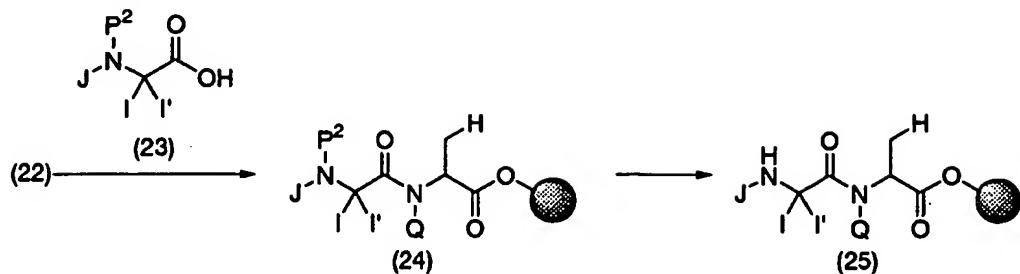
例えばP<sup>1</sup>としてFmoc基（9-フルオレニルメトキシカルボニル基）を用いた場合にはDMFなどの溶媒中でビペリジン等の塩基を作用されることにより脱保護が可能である。



アミン（22）は適当なカルボン酸と縮合させることによりペプチド結合を形成することが出来る。たとえば、一般式（1）および（12）において、Eがヒドロキシ基、Xが-C(0)NR<sup>1</sup>-である場合、アミン（22）に対し、DMF、NMP、ジクロロメタンなどの有機溶媒中で必要に応じてHOAt、HOBt等の適切な添加剤とともにDIC等の縮合剤を用いて適当に保護されたカルボン酸（23）を縮合させることでアミド（24）へと導ける。この時、カルボン酸（23）の置換基b<sup>1</sup>については一般式（1）あるいは（12）の説明の中で述べられたB又はB<sup>1</sup>の構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点でB又はB<sup>1</sup>へと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとり、置換基b<sup>2</sup>については水素原子あるいは一般式（12）の説明の中で述べられたB<sup>2</sup>の構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点でB<sup>2</sup>へと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとり、置換基Jについては一般式（1）あるいは（12）の説明の中で述べられたLの構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点でLへと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとる。

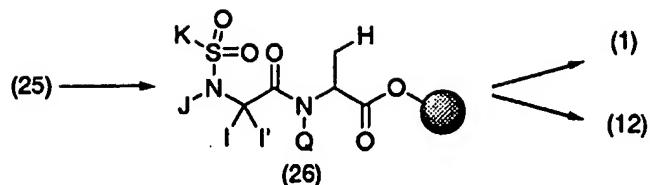
アミド（24）の選択された保護基P2は適切な条件にて脱保護を行いアミン（25）へと導ける。例えばP2としてFmoc基（9-フルオレニルメトキシカルボニル基）を用いた場合にはDMFなどの溶媒中でビペリジン等の塩基を作用される

ことにより脱保護が可能である。



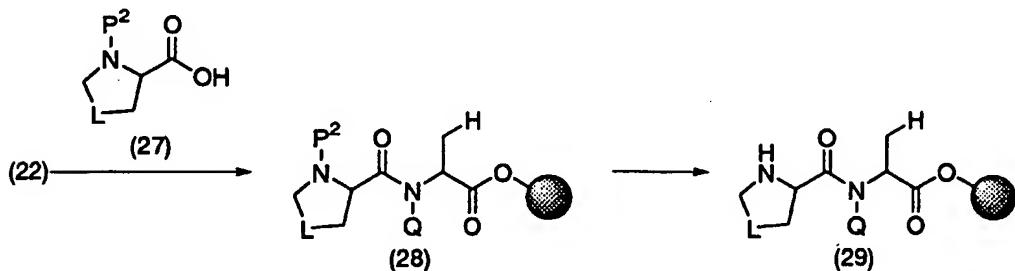
アミン（25）はDMF, NMP, ジクロロメタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2, 6-二ルチジンなどの有機塩基存在下、スルホン酸ハライド、スルホン酸無水物を作用させ、対応するスルホンアミド（26）へと導くことが出来る。ここで、スルホンアミド（26）の置換基Kは一般式（1）あるいは（12）で説明されたD又はD'の構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点でD又はD'へと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとる。

以上のようにして合成されたスルホンアミド（26）を、適切な条件で樹脂より切断することでカルボン酸（1）あるいは（12）をそれぞれ得ることができる。例えば樹脂としてWangレジンを用いた場合にはスルホンアミド（26）をTFA（トリフルオロ酢酸）等を含む酸性の反応液で処理することにより、カルボン酸（1）あるいは（12）の溶液を得、溶媒を留去しカルボン酸（1）あるいは（12）をそれぞれ得ることができる。得られたカルボン酸（1）あるいは（12）はカラムクロマトグラフィー、HPLC、再結晶などの方法で精製し、純粋なカルボン酸（1）あるいは（12）をそれぞれ得ることができる。



また、例えば、一般式(9)において、Eがヒドロキシ基、Xが $-C(O)NR^1$ である場合、アミン(22)に対し、DMF、NMP、ジクロロメタンなどの有機溶媒中で必要に応じてHOAt、HOBt等の適切な添加剤とともにDIC等の縮合剤を用いて適当に保護されたカルボン酸(27)を縮合させることでアミド(28)へと導ける。この時、カルボン酸(27)の置換基tについては一般式(9)の説明の中で述べられたTの構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点でTへと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとる。

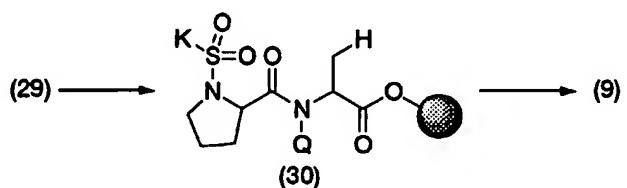
アミド(28)の選択された保護基P<sup>2</sup>は適切な条件にて脱保護を行いアミン(29)へと導ける。例えばP<sup>2</sup>としてFmoc基(9-フルオレニルメトキシカルボニル基)を用いた場合にはDMFなどの溶媒中でビペリジン等の塩基を作用されることにより脱保護が可能である。



アミン(29)はDMF、NMP、ジクロロメタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジンなどの

有機塩基存在下、スルホン酸ハライド、スルホン酸無水物を作用させ、対応するスルホンアミド(30)へと導くことが出来る。ここで、スルホンアミド(30)の置換基Kは一般式(9)で説明されたD又はD'の構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点でD又はD'へと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとる。

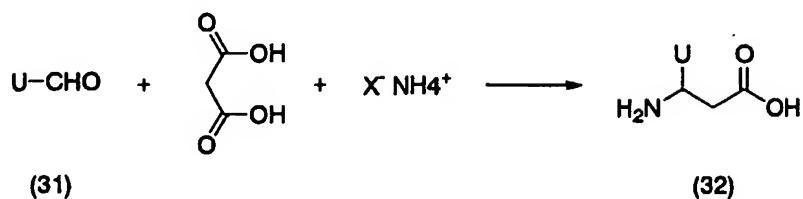
以上のようにして合成されたスルホンアミド(30)を、適切な条件で樹脂より切断することでカルボン酸(9)を得ることが出来る。例えば樹脂としてWangレジンを用いた場合にはスルホンアミド(30)をTFA(トリフルオロ酢酸)等を含む酸性の反応液で処理することにより、カルボン酸(9)の溶液を得、溶媒を留去しカルボン酸(9)を得ることが出来る。得られたカルボン酸(9)はカラムクロマトグラフィー、HPLC、再結晶などの方法で精製し、純粋なカルボン酸(9)を得ることが出来る。



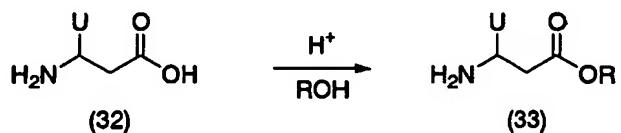
本発明の一般式(13)で示されるカルボン酸誘導体は、例えば次に示した方法を用いることにより製造することができる。

アルデヒド(31)とマロン酸と有機アンモニウム塩をエタノール、酢酸等の有機溶媒中で反応し、必要により加熱することにより、カルボン酸(32)を得ることが出来る。この時、アルデヒド(31)の置換基Uについては、一般式(13)の説明の中で述べられたAの構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点でAへと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとり、有機アンモニウム塩として、例えば酢酸アンモニウム、炭酸アンモニウ

ム、炭酸水素アンモニウム等を用いることが出来る。

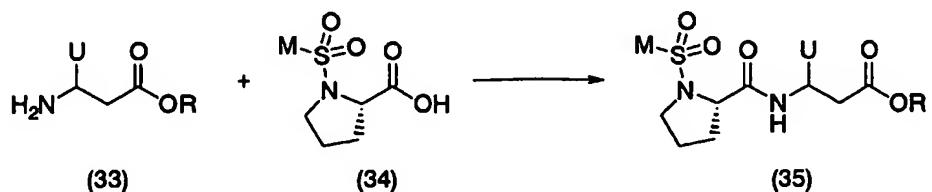


こうして得られたカルボン酸（32）はメタノール、エタノール等のアルコール溶媒中に、酸を加え、必要により加熱することによってエステル（33）へと変換することが出来る。この時、加える酸として、例えば塩化水素、濃硫酸等が挙げられる。また、酸の代わりに例えばアセチルクロリド等の酸クロリド、チオニルクロリド等を加え、反応系中で酸を発生させることによっても、同様に反応を行なうことが出来る。

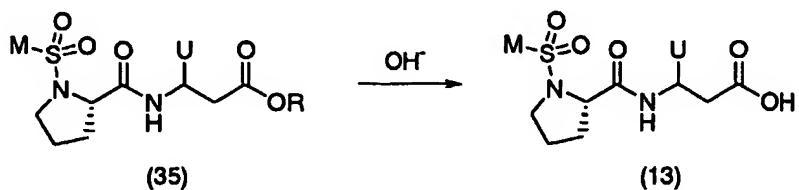


こうして得られたエステル（33）はカルボン酸（34）と縮合させることによりアミド（35）を得ることが出来る。この時、カルボン酸（34）の置換基Mについては、一般式（13）の説明の中で述べられたDの構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点でDへと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとる。縮合の反応条件としては、例えば、必要に応じてHOAt（1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール）、HOtB（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）、DMAP（ジメチルアミノビリジン）等の適切な添加剤と共にDIC（ジイソプロピルカルボジイミド）、DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、WSC（1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロ

ビル)カルボジイミド)などの縮合剤を用い、ジクロロメタン、THF、DMF (N, N-ジメチルホルムアミド)、NMP (N-メチル-2-ピロリドン) 等の有機溶媒中で反応させることができる。



こうして得られたエステル (35) は含水溶媒中、塩基存在下反応を行ない、必要により加熱することによって、カルボン酸 (13) へと導くことができる。この時、含水溶媒としては、メタノール、エタノール、t-ブタノール、THF、1, 4-ジオキサン等の極性有機溶媒 1 種類或いはそれ以上と、水との混合溶媒を用いることが出来る。塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の、水酸化アルカリ金属、水酸化アルカリ土類金属が挙げられる。

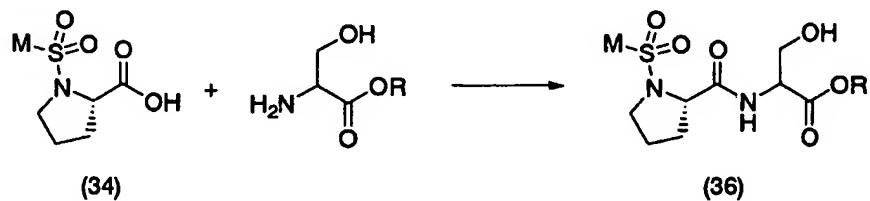


こうして得られたカルボン酸 (13) はカラムクロマトグラフィー、HPLC、再結晶などの方法で精製し、純粋なカルボン酸 (13) を得ることが出来る。

本発明の一般式 (14) で示されるカルボン酸誘導体は、例えば次に示した方法を用いることにより製造することができる。

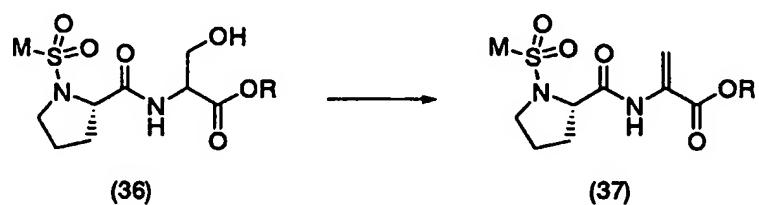
即ち、カルボン酸 (34) をカルボン酸部分を適当な形で保護されたセリンと

縮合させることによりアミド（36）を得ることが出来る。この時、カルボン酸（34）の置換基Mについては、一般式（14）の説明の中で述べられたDの構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点でDへと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとる。セリンのカルボン酸部分の保護基としては、例えば塩基性条件下で脱保護されるメチルエステル、エチルエステルなど、或いは酸性条件下で脱保護されるt-ブチルエステルなどを用いることが出来る。縮合の反応条件としては、例えば、必要に応じてHOAt（1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール）、HOt（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）、DMAP（ジメチルアミノピリジン）等の適切な添加剤と共にDIC（ジイソプロピルカルボジイミド）、DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、WSC（1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド）などの縮合剤を用い、ジクロロメタン、THF、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、NMP（N-メチル-2-ピロリドン）等の有機溶媒中で反応させることができる。

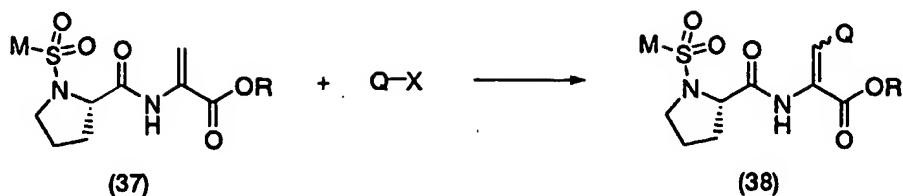


こうして得られたエステル（36）は水酸基を例えればハロゲン原子、スルホン酸エステルなどの脱離基へと変換した後、塩基性条件下脱離反応を行なうことにより、不饱和エステル（37）へと変換することが出来る。この時、例えばスルホン酸エステルへの変換反応は、ジクロロメタン、THF、DMF等の有機溶媒中、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基存在下、例えばメタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、p-ト

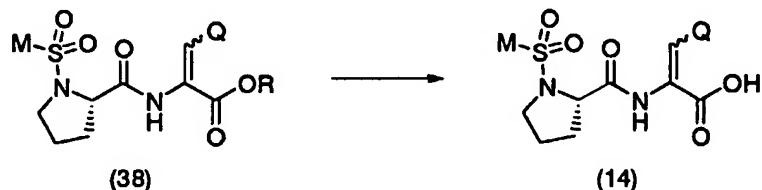
ルエンスルホニルクロリド、p-ニトロベンゼンスルホニルクロリド等のスルホニルクロリドを作用させることにより行なうことが出来る。それに続く不飽和エステルへの脱離反応は、ジクロロメタン、THF、DMF等の有機溶媒中、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ビリジン、DBU等の有機塩基存在下、必要により加熱することにより、行なうことが出来る。



こうして得られた不飽和エステル（37）はパラジウム触媒、塩基、テトラアルキルアンモニウムハライド存在化、アリールハライドとHeck反応を行なうことにより、不飽和エステル（38）へと変換することが出来る。この時アリールハライドの置換基Qについては、一般式（14）の説明の中で述べられたAの構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点でAへと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとる。反応条件としては、パラジウム触媒として、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウム、酢酸パラジウム等を用い、塩基として、例えばトリエチルアミン、トリプチルアミン等の3級アミン、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩を用い、テトラアルキルアンモニウムハライドとして、例えば塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム等を用い、アリールハライドとして、例えば、臭化アリール、ヨウ化アリール等を用い、DMF、THF等の有機溶媒中、必要によっては加熱することにより行なうことが出来る。



こうして得られたエステル（38）は含水溶媒中、塩基存在下反応を行ない、必要により加熱することによって、カルボン酸（14）へと導くことが出来る。この時、含水溶媒としては、メタノール、エタノール、t-ブタノール、THF、1, 4-ジオキサン等の極性有機溶媒1種類或いはそれ以上と、水との混合溶媒を用いることが出来る。塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の、水酸化アルカリ金属、水酸化アルカリ土類金属が挙げられる。



こうして得られたカルボン酸（14）はカラムクロマトグラフィー、HPLC、再結晶などの方法で精製し、純粹なカルボン酸（14）を得ることが出来る。

本発明の一般式（1）、（7）、（9）、（12）、（13）及び（14）で示されるカルボン酸誘導体は、不斉炭素を含む為、光学異性体も考えられるが、本発明で示している化合物はこの光学異性体も含んでいる。また、二重結合を含む為、幾何異性体も考えられるが、本発明で示している化合物はこの幾何異性体も含んでいる。また、ジアステレマーが存在する化合物については、そのジアステレオマー及びジアステレオマー混合物も含まれる。また、本発明の一般式（1）、（7）、（9）、（12）、（13）及び（14）で示されるカルボン酸

誘導体は移動性の水素原子を含む為、種々の互変異性体も考えられるが、本発明で示している化合物はこの互変異性体も含んでいる。また、本発明化合物におけるカルボキシル基は、生体内でカルボキシル基に変換される適当な置換基により置換されていてもよい。

本発明の一般式(1)、(7)、(9)、(12)、(13)及び(14)で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであればよく、例えば、式中のカルボキシル基等の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ビペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げができる。式中に塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩が挙げができる。塩を形成する方法としては、一般式(1)、(7)、(9)、(12)、(13)及び(14)の化合物と必要な酸または塩基とを適当な量比で溶媒、分散剤中で混合することや、他の塩の形より陽イオン交換または陰イオン交換を行うことによっても得られる。

本発明の一般式(1)、(7)、(9)、(12)、(13)及び(14)で示される化合物にはその溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含んでいる。

本発明の化合物は $\alpha 2\beta 1$ インテグリンを阻害することにより抗血小板活性、抗血栓活性を示し、心筋梗塞、狭心症、急性冠性症候群(acute coronary syndrome)、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、脳梗塞、脳卒中、肺塞栓症などの動脈お

および静脈における血栓を原因とする疾患に対する治療薬、あるいは予防薬として使用することが可能である。さらに本発明の化合物は血小板粘着を阻害することに基づいた抗炎症薬、鎮痛薬としても用いることが可能である。

本発明の化合物を有効成分とする本発明の医薬品は、化合物そのままの形態でもよく、薬学的に許容される塩とされていてもよい。また他の有効成分を有していてもよい。通常には、通常製剤に用いるその他の材料、例えば界面活性剤、緩衝作用、浸透圧調整のための塩、担体、賦型剤等の成分を配合して医薬組成物として投与される。

このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、細粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、テボー剤、軟膏剤、注射剤、点眼剤、シロップ剤等を挙げることが出来る。これらのうちで錠剤、カプセル剤、細粒剤、シロップ剤、注射剤が望ましく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。

例えば錠剤は、本発明の有効成分であるフェニルアラニン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは磷酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスタークまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスタークまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤、脂肪、ワックス、半固体及び液体のポリオール、天然油または硬化油等のソフトゼラチンカプセル及び坐薬用の賦形剤、水、アルコール、グリセロール、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、植物油等の溶液用賦形剤と混合することによって得られる。

投与方法は静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、経口投与、点眼投与、経腸投与等のいずれの方法であってもよいが、これらのうちで静脈内投与、経口投与等

が望ましい。

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で  $1 \mu\text{g} \sim 5 \text{ g}$ 、非経口投与の場合で  $0.01 \mu\text{g} \sim 1 \text{ g}$  の範囲で所期の効果が期待でき、この範囲で最も優れた薬効が得られる量を選択することができる。

### 実施例

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例 1 表1の実施例1に示す置換基を有する化合物の合成

##### 工程1 樹脂の調整

Wangレジン (1. 20 mmol/g、2. 3 g) にFmoc-L-Phe-OH (2. 5 g)、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド (0. 745 mL)、ピリジン (1. 5 mL) のNMP (25 mL) 溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。続いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸 (20 mL)、ピリジン (20 mL)、NMP (20 mL) で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

##### 工程2 Fmoc基除去

工程1で得られた樹脂に、20%ピペリジンのDMF溶液 (25 mL) を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

##### 工程3 アミド化反応

工程 2 で得られた樹脂 25 mg に、 NMP (2 mL) 、 Fmoc-L-Ala-OH (0.4 mmol) 、 D I C (0.4 mmol) 、 HOBt (0.4 mmol) 、を順次加え、室温で 20 時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂を NMP で 3 回、ジクロロメタンで 3 回洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 4 Fmoc 基除去

工程 3 で得られた樹脂全量に、 20 % ビペリジンの DMF 溶液 (2 mL) を加えて 1 時間反応させた後、溶媒を除去し、 DMF 、ジクロロメタンで 3 回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 5 スルホニル化

工程 4 で得られた樹脂全量に、 2- ナフタレンスルホニルクロリド (0.13 mL) 、トリエチルアミン (0.40 mL) 、 NMP (2 mL) を加えて 16 時間反応させた後、溶媒を除去し、 DMF 、ジクロロメタンで 3 回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 6 脱樹脂

工程 5 で得られた樹脂全量を、 5 % の水を含有するトリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮し目的物を 8 mg 得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 427

CHNO : C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

#### 実施例 2 ~ 24

以下の化合物は、それぞれ対応する適切に保護されたアミノ酸を実施例 1 工程 3 にて用い、対応するスルホニルクロリドを実施例 1 工程 5 にて用いて、実施例 1 と同様の工程を経ることで合成した。表 1 にそれぞれの工程で用いたアミノ酸およびスルホニルクロリドを示す。

表 1

実施例	カルボン酸	スルホニルクロリド	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
実施例 2	Fmoc-L-Pro-OH	4-Ph-PhSO <sub>2</sub> Cl	479
実施例 3	Fmoc-L-Pro-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	481
実施例 4	Fmoc-L-Gln-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	484
実施例 5	Fmoc-L-Gln-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	434
実施例 6	Fmoc-L-Gln-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	494
実施例 7	Fmoc-L-Gln-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	491
実施例 8	Fmoc-L-Gln-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	479
実施例 9	Fmoc-L-Gln-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	440
実施例 10	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	484
実施例 11	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-Ph-PhSO <sub>2</sub> Cl	510
実施例 12	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	434
実施例 13	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	491
実施例 14	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	479
実施例 15	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	440
実施例 16	Fmoc-L-Thz-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	471
実施例 17	Fmoc-L-Thz-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	421
実施例 18	Fmoc-L-Thz-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	481
実施例 19	Fmoc-L-Thz-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	499
実施例 20	Fmoc-L-Thz-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	478
実施例 21	Fmoc-Pic(2)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	467
実施例 22	Fmoc-Pic(2)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	417
実施例 23	Fmoc-Pic(2)-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	462
実施例 24	Fmoc-Pic(2)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	423

## 実施例 2 5

### 工程 1 樹脂の調整

Wangレジン（1. 20 mmol/g、2. 3 g）にFmoc-D-Phe-OH（2. 5 g）、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド（0. 745 mL）、ピリジン（1. 5 mL）のNMP（25 mL）溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。続いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸（20 mL）、ピリジン（20 mL）、NMP（20 mL）で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

### 工程 2 Fmoc基除去

工程1で得られた樹脂に、20%ピベリジンのDMF溶液（25 mL）を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

### 工程 3 アミド化反応

工程2で得られた樹脂25 mgに、NMP（2 mL）、Fmoc-L-Pro-OH（0.4 mmol）、DIC（0.4 mmol）、HOBr（0.4 mmol）、を順次加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をNMPで3回、ジクロロメタンで3回洗浄し減圧下で乾燥させた。

### 工程 4 Fmoc基除去

工程3で得られた樹脂全量に、20%ピベリジンのDMF溶液（2 mL）を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

### 工程 5 スルホニル化

工程4で得られた樹脂全量に、2-ナフタレンスルホニルクロリド（0.13

mL)、トリエチルアミン(0.40mL)、NMP(2mL)を加えて16時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程6 脱樹脂

工程5で得られた樹脂全量を、5%の水を含有するトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮し目的物を8mg得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 453

CHNO : C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

#### 実施例26～36

以下の化合物は、それぞれ対応する適切に保護されたアミノ酸を実施例25工程3にて用い、対応するスルホニルクロリドを実施例25工程5にて用いて、実施例25と同様の工程を経ることで合成した。表2にそれぞれの工程で用いたアミノ酸およびスルホニルクロリドを示す。

表2

実施例	カルボン酸	スルホニルクロリド	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
実施例 2 6	Fmoc-L-Pro-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	403
実施例 2 7	Fmoc-L-Pro-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	463
実施例 2 8	Fmoc-L-Pro-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	481
実施例 2 9	Fmoc-L-Pro-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	460
実施例 3 0	Fmoc-L-Pro-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	409
実施例 3 1	Fmoc-L-Gln-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	484
実施例 3 2	Fmoc-L-Thz-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	481
実施例 3 3	Fmoc-Pic(2)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	417
実施例 3 4	Fmoc-Pic(2)-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	477
実施例 3 5	Fmoc-L-Tic-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	465
実施例 3 6	Fmoc-L-Tic-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	525

### 実施例 3 7

#### 工程 1 樹脂の調整

Wangレジン（1. 20mmol/g、2. 3 g）にFmoc-L-Phe(4-N02)-OH（2. 5 g）、2, 6-ジクロロベンソイルクロリド（0. 745 mL）、ピリジン（1. 5 mL）のNMP（25 mL）溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。続いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸（20 mL）、ピリジン（20 mL）、NMP（20 mL）で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 2 Fmoc基除去

工程 1 で得られた樹脂に、20%ピペリジンのDMF溶液（25 mL）を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 3 アミド化反応

工程 2 で得られた樹脂25 mgに、NMP（2 mL）、Fmoc-L-Ala-OH（0. 4 mmol）、DIC（0. 4 mmol）、HOBr（0. 4 mmol）、を順次加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をNMPで3回、ジクロロメタンで3回洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 4 Fmoc基除去

工程 3 で得られた樹脂全量に、20%ピペリジンのDMF溶液（2 mL）を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 5 スルホニル化

工程 4 で得られた樹脂全量に、2-ナフタレンスルホニルクロリド（0. 13

mL)、トリエチルアミン (0.40 mL)、NMP (2 mL) を加えて 16 時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで 3 回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

### 工程 6 脱樹脂

工程 5 で得られた樹脂全量を、5% の水を含有するトリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮し目的物を 8 mg 得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 472

CHNO : C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S

### 実施例 3 8 ~ 9 4

以下の化合物は、それぞれ対応する適切に保護されたアミノ酸を実施例 3 7 工程 3 にて用い、対応するスルホニルクロリドを実施例 3 7 工程 5 にて用いて、実施例 3 7 と同様の工程を経ることで合成した。表 3 にそれぞれの工程で用いたアミノ酸およびスルホニルクロリドを示す。

表 3

実施例	カルボン酸	スルホニルクロリド	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
実施例 3 8	Fmoc-L-Ala-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	422
実施例 3 9	Fmoc-L-Leu-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	464
実施例 4 0	Fmoc-L-Ser(0tBu)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	438
実施例 4 1	Fmoc-L-Phe-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	498
実施例 4 2	Fmoc-L-Pro-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	498
実施例 4 3	Fmoc-L-Pro-OH	4-Ph-PhSO <sub>2</sub> Cl	524
実施例 4 4	Fmoc-L-Pro-OH	4-tBu-PhSO <sub>2</sub> Cl	504
実施例 4 5	Fmoc-L-Pro-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	448

実施例 4 6	Fmoc-L-Pro-OH	3,4-(MeO)2-PhSO2Cl	508
実施例 4 7	Fmoc-L-Pro-OH	4-Br-PhSO2Cl	526
実施例 4 8	Fmoc-L-Pro-OH	4-AcHN-PhSO2Cl	505
実施例 4 9	Fmoc-L-Pro-OH	4-NO2-PhSO2Cl	493
実施例 5 0	Fmoc-L-Pro-OH	2-ThienylSO2Cl	454
実施例 5 1	Fmoc-L-Pro-OH	MeSO2Cl	386
実施例 5 2	Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH	PhSO2Cl	480
実施例 5 3	Fmoc-L-Gln-OH	2-NaphSO2Cl	529
実施例 5 4	Fmoc-L-Gln-OH	PhSO2Cl	479
実施例 5 5	Fmoc-L-Gln-OH	3,4-(MeO)2-PhSO2Cl	539
実施例 5 6	Fmoc-L-Gln-OH	4-Br-PhSO2Cl	557
実施例 5 7	Fmoc-L-Gln-OH	4-AcHN-PhSO2Cl	536
実施例 5 8	Fmoc-L-Gln-OH	4-NO2-PhSO2Cl	524
実施例 5 9	Fmoc-L-Gln-OH	2-ThienylSO2Cl	485
実施例 6 0	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-NaphSO2Cl	529
実施例 6 1	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-Ph-PhSO2Cl	555
実施例 6 2	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-tBu-PhSO2Cl	535
実施例 6 3	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	PhSO2Cl	479
実施例 6 4	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	3,4-(MeO)2-PhSO2Cl	539
実施例 6 5	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-Br-PhSO2Cl	557
実施例 6 6	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-AcHN-PhSO2Cl	536
実施例 6 7	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-NO2-PhSO2Cl	524
実施例 6 8	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-ThienylSO2Cl	485
実施例 6 9	Fmoc-D-Ala-OH	PhSO2Cl	422
実施例 7 0	Fmoc-D-Leu-OH	PhSO2Cl	464

実施例 7 1	Fmoc-D-Ser(OtBu)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	438
実施例 7 2	Fmoc-D-Phe-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	498
実施例 7 3	Fmoc-D-Pro-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	448
実施例 7 4	Fmoc-L-Thz-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	516
実施例 7 5	Fmoc-L-Thz-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	466
実施例 7 6	Fmoc-L-Thz-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	526
実施例 7 7	Fmoc-L-Thz-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	544
実施例 7 8	Fmoc-L-Thz-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	523
実施例 7 9	Fmoc-L-Thz-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	511
実施例 8 0	Fmoc-b-Ala-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	422
実施例 8 1	Fmoc-g-Abu-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	436
実施例 8 2	Fmoc-Pic(2)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	462
実施例 8 3	Fmoc-Pic(2)-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	522
実施例 8 4	Fmoc-Pic(2)-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	519
実施例 8 5	Fmoc-Pic(2)-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	507
実施例 8 6	Fmoc-Pic(2)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	468
実施例 8 7	Fmoc-Pic(4)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	462
実施例 8 8	Fmoc-L-Tic-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	510
実施例 8 9	Fmoc-L-Tic-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	567
実施例 9 0	Fmoc-D-Tic-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	510
実施例 9 1	Fmoc-Cle-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	462
実施例 9 2	Fmoc-(3)Abz-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	470
実施例 9 3	Fmoc-(4)Abz-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	470
実施例 9 4	Fmoc-L-Cha-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	504

## 実施例 9 5

### 工程 1 樹脂の調整

Wangレジン (1. 20 mmol/g、2. 3 g) にFmoc-D-Phe(4-NO<sub>2</sub>)-OH (2. 5 g) 、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド (0. 745 mL) 、ピリジン (1. 5 mL) のNMP (25 mL) 溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。続いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸 (20 mL) 、ピリジン (20 mL) 、NMP (20 mL) で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

### 工程 2 Fmoc基除去

工程1で得られた樹脂に、20%ピベリジンのDMF溶液 (25 mL) を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

### 工程 3 アミド化反応

工程2で得られた樹脂25 mgに、NMP (2 mL) 、Fmoc-L-Pro-OH (0. 4 mmol) 、DIC (0. 4 mmol) 、HOBr (0. 4 mmol) 、を順次加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をNMPで3回、ジクロロメタンで3回洗浄し減圧下で乾燥させた。

### 工程 4 Fmoc基除去

工程3で得られた樹脂全量に、20%ピベリジンのDMF溶液 (2 mL) を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

### 工程 5 スルホニル化

工程4で得られた樹脂全量に、ベンゼンスルホニルクロリド (0. 13 mL)

、トリエチルアミン (0.40 mL)、NMP (2 mL) を加えて 16 時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで 3 回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 6 脱樹脂

工程 5 で得られた樹脂全量を、5% の水を含有するトリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮し目的物を 8 mg 得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 448

CHNO : C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S

#### 実施例 9 6 ~ 10 9

以下の化合物は、それぞれ対応する適切に保護されたアミノ酸を実施例 9 5 工程 3 にて用い、対応するスルホニルクロリドを実施例 9 5 工程 5 にて用いて、実施例 9 5 と同様の工程を経ることで合成した。表 4 にそれぞれの工程で用いたアミノ酸およびスルホニルクロリドを示す。

表4

実施例	カルボン酸	スルホニルクロリド	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
実施例 9 6	Fmoc-L-Pro-OH	3,4-(MeO)2-PhSO <sub>2</sub> Cl	508
実施例 9 7	Fmoc-L-Pro-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	526
実施例 9 8	Fmoc-L-Pro-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	493
実施例 9 9	Fmoc-L-Pro-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	454
実施例 1 0 0	Fmoc-L-Gln-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	529
実施例 1 0 1	Fmoc-L-Gln-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	479
実施例 1 0 2	Fmoc-L-Gln-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	485
実施例 1 0 3	Fmoc-L-Thz-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	466
実施例 1 0 4	Fmoc-L-Thz-OH	3,4-(MeO)2-PhSO <sub>2</sub> Cl	526
実施例 1 0 5	Fmoc-L-Thz-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	523
実施例 1 0 6	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	464
実施例 1 0 7	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	3,4-(MeO)2-PhSO <sub>2</sub> Cl	524
実施例 1 0 8	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	542
実施例 1 0 9	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	509

## 実施例 1 1 0

## 工程 1 樹脂の調整

Wangレジン (1. 20 mmol/g、2. 3 g) にFmoc-L-Tyr(OtBu)-OH (2. 5 g)、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド (0. 745 mL)、ビリジン (1. 5 mL) のNMP (25 mL) 溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。続いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸 (20 mL)、ビリジン (20 mL)、NMP (20 mL) で2時間処理した後、

余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程2 Fmoc基除去

工程1で得られた樹脂に、20%ビペリジンのDMF溶液(25mL)を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程3 アミド化反応

工程2で得られた樹脂25mgに、NMP(2mL)、Fmoc-L-Pro-OH(0.4mmol)、DIC(0.4mmol)、HOBT(0.4mmol)、を順次加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をNMPで3回、ジクロロメタンで3回洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程4 Fmoc基除去

工程3で得られた樹脂全量に、20%ビペリジンのDMF溶液(2mL)を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程5 スルホニル化

工程4で得られた樹脂全量に、2-ナフタレンスルホニルクロリド(0.13mL)、トリエチルアミン(0.40mL)、NMP(2mL)を加えて16時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程6 脱樹脂

工程5で得られた樹脂全量を、5%の水を含有するトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮し目的物を8mg得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 469

CHNO : C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S

## 実施例 111～146

以下の化合物は、それぞれ対応する適切に保護されたアミノ酸を実施例 110 工程 3 にて用い、対応するスルホニルクロリドを実施例 110 工程 5 にて用いて、実施例 110 と同様の工程を経ることで合成した。表 5 にそれぞれの工程で用いたアミノ酸およびスルホニルクロリドを示す。

表 5

実施例	カルボン酸	スルホニルクロリド	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
実施例 111	Fmoc-L-Pro-OH	4-Ph-PhSO <sub>2</sub> Cl	495
実施例 112	Fmoc-L-Pro-OH	4-tBu-PhSO <sub>2</sub> Cl	475
実施例 113	Fmoc-L-Pro-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	419
実施例 114	Fmoc-L-Pro-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	479
実施例 115	Fmoc-L-Pro-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	497
実施例 116	Fmoc-L-Pro-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	476
実施例 117	Fmoc-L-Pro-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	464
実施例 118	Fmoc-L-Pro-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	425
実施例 119	Fmoc-L-Gln-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	500
実施例 120	Fmoc-L-Gln-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	450
実施例 121	Fmoc-L-Gln-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	510
実施例 122	Fmoc-L-Gln-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	528
実施例 123	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	500
実施例 124	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	450
実施例 125	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	510
実施例 126	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	528

実施例 127	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	456
実施例 128	Fmoc-L-Thz-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	487
実施例 129	Fmoc-L-Thz-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	437
実施例 130	Fmoc-L-Thz-OH	3,4-(MeO)2-PhSO <sub>2</sub> Cl	497
実施例 131	Fmoc-L-Thz-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	515
実施例 132	Fmoc-L-Thz-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	494
実施例 133	Fmoc-L-Thz-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	482
実施例 134	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	485
実施例 135	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-Ph-PhSO <sub>2</sub> Cl	511
実施例 136	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-tBu-PhSO <sub>2</sub> Cl	491
実施例 137	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	435
実施例 138	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	3,4-(MeO)2-PhSO <sub>2</sub> Cl	495
実施例 139	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	513
実施例 140	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	492
実施例 141	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	480
実施例 142	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	441
実施例 143	Fmoc-L-Asn-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	436
実施例 144	Fmoc-L-Asn-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	514
実施例 145	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	486
実施例 146	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	436

### 実施例 147

#### 工程 1 樹脂の調整

Wangレジン (1. 20 mmol/g、2. 3 g) にFmoc-L-His-OH (2. 5 g)、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド (0. 745 mL)、ピリジン (1. 5 mL

) のNMP (25 mL) 溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。続いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸 (20 mL)、ピリジン (20 mL)、NMP (20 mL) で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程2 Fmoc基除去

工程1で得られた樹脂に、20%ピペリジンのDMF溶液 (25 mL) を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程3 アミド化反応

工程2で得られた樹脂25 mgに、NMP (2 mL)、Fmoc-L-Pro-OH (0.4 mmol)、DIC (0.4 mmol)、HOBT (0.4 mmol)、を順次加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をNMPで3回、ジクロロメタンで3回洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程4 Fmoc基除去

工程3で得られた樹脂全量に、20%ピペリジンのDMF溶液 (2 mL) を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程5 スルホニル化

工程4で得られた樹脂全量に、2-ナフタレンスルホニルクロリド (0.13 mL)、トリエチルアミン (0.40 mL)、NMP (2 mL) を加えて16時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程6 脱樹脂

工程 5 で得られた樹脂全量を、5 %の水を含有するトリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮し目的物を 8 mg 得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 443

CHNO : C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

### 実施例 148～176

以下の化合物は、それぞれ対応する適切に保護されたアミノ酸を実施例 147 工程 3 にて用い、対応するスルホニルクロリドを実施例 147 工程 5 にて用いて、実施例 147 と同様の工程を経ることで合成した。表 6 にそれぞれの工程で用いたアミノ酸およびスルホニルクロリドを示す。

表 6

実施例	カルボン酸	スルホニルクロリド	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
実施例 148	Fmoc-L-Pro-OH	4-Ph-PhSO <sub>2</sub> Cl	469
実施例 149	Fmoc-L-Pro-OH	4-tBu-PhSO <sub>2</sub> Cl	449
実施例 150	Fmoc-L-Pro-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	393
実施例 151	Fmoc-L-Pro-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	453
実施例 152	Fmoc-L-Pro-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	471
実施例 153	Fmoc-L-Pro-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	450
実施例 154	Fmoc-L-Pro-OH	4-N0 <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	438
実施例 155	Fmoc-L-Pro-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	399
実施例 156	Fmoc-L-Gln-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	474
実施例 157	Fmoc-L-Gln-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	424
実施例 158	Fmoc-L-Gln-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	502
実施例 159	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	424

実施例 160	Fmoc-L-Thz-OH	2-NaphSO2Cl	461
実施例 161	Fmoc-L-Thz-OH	4-Ph-PhSO2Cl	487
実施例 162	Fmoc-L-Thz-OH	4-tBu-PhSO2Cl	467
実施例 163	Fmoc-L-Thz-OH	PhSO2Cl	411
実施例 164	Fmoc-L-Thz-OH	4-Br-PhSO2Cl	489
実施例 165	Fmoc-L-Thz-OH	4-AcHN-PhSO2Cl	468
実施例 166	Fmoc-L-Thz-OH	4-N02-PhSO2Cl	455
実施例 167	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	2-NaphSO2Cl	459
実施例 168	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-Ph-PhSO2Cl	485
実施例 169	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	PhSO2Cl	409
実施例 170	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	3,4-(MeO)2-PhSO2Cl	469
実施例 171	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-Br-PhSO2Cl	487
実施例 172	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-AcHN-PhSO2Cl	466
実施例 173	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-N02-PhSO2Cl	454
実施例 174	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	2-ThienylSO2Cl	415
実施例 175	Fmoc-L-Asn-OH	PhSO2Cl	410
実施例 176	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	PhSO2Cl	410

### 実施例 177

#### 工程 1 樹脂の調整

Wangレジン (1. 20 mmol/g、2. 3 g) にFmoc-L-Phe(4-N02)-OH (2. 5 g) 、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド (0. 745 mL) 、ピリジン (1. 5 mL) のNMP (25 mL) 溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。統いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸 (2

0 mL)、ピリジン (20 mL)、NMP (20 mL) で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程2 ニトロ基の還元

工程1で得られた樹脂全量に塩化第一スズニ水和物 (13.3 g)、エタノール (2 mL)、NMP (38 mL) を加え、暗所にて室温で18時間攪拌した後、余分な溶媒を除き、更に樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程3 アミノ基の保護

工程2で得られた樹脂全量に、(Boc)2O (7 g)、トリエチルアミン (7 mL)、NMP (20 mL) を加え室温で18時間攪拌した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程4 Fmoc基除去

工程3で得られた樹脂全量に、20%ビペリジンのDMF溶液 (25 mL) を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程5 アミド化反応

工程4で得られた樹脂25 mgに、NMP (2 mL)、Fmoc-L-Pro-OH (0.4 mmol)、DIC (0.4 mmol)、HOBT (0.4 mmol)、を順次加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をNMPで3回、ジクロロメタンで3回洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程6 Fmoc基除去

工程5で得られた樹脂全量に、20%ビペリジンのDMF溶液 (2 mL) を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗

浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 7 スルホニル化

工程 6 で得られた樹脂全量に、2-ナフタレンスルホニルクロリド (0.13 mL)、トリエチルアミン (0.40 mL)、NMP (2 mL) を加えて 16 時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで 3 回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 8 脱樹脂

工程 7 で得られた樹脂全量を、5% の水を含有するトリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮し目的物を 8 mg 得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 468

CHNO : C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

#### 実施例 178～212

以下の化合物は、それぞれ対応する適切に保護されたアミノ酸を実施例 177 工程 5 にて用い、対応するスルホニルクロリドを実施例 177 工程 7 にて用いて、実施例 177 と同様の工程を経ることで合成した。表 7 にそれぞれの工程で用いたアミノ酸およびスルホニルクロリドを示す。

表 7

実施例	カルボン酸	スルホニルクロリド	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
実施例 178	Fmoc-L-Pro-OH	4-Ph-PhSO <sub>2</sub> Cl	494
実施例 179	Fmoc-L-Pro-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	418
実施例 180	Fmoc-L-Pro-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	478
実施例 181	Fmoc-L-Pro-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	496
実施例 182	Fmoc-L-Pro-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	475

実施例 183	Fmoc-L-Pro-OH	4-N02-PhS02C1	463
実施例 184	Fmoc-L-Pro-OH	2-ThienylS02C1	424
実施例 185	Fmoc-L-Gln-OH	2-NaphS02C1	499
実施例 186	Fmoc-L-Gln-OH	PhS02C1	449
実施例 187	Fmoc-L-Gln-OH	4-Br-PhS02C1	527
実施例 188	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-NaphS02C1	499
実施例 189	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-Ph-PhS02C1	525
実施例 190	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	PhS02C1	449
実施例 191	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	3,4-(Me0)2-PhS02C1	509
実施例 192	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-Br-PhS02C1	527
実施例 193	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-N02-PhS02C1	494
実施例 194	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-ThienylS02C1	455
実施例 195	Fmoc-L-Thz-OH	2-NaphS02C1	486
実施例 196	Fmoc-L-Thz-OH	4-tBu-PhS02C1	492
実施例 197	Fmoc-L-Thz-OH	PhS02C1	436
実施例 198	Fmoc-L-Thz-OH	3,4-(Me0)2-PhS02C1	496
実施例 199	Fmoc-L-Thz-OH	4-Br-PhS02C1	514
実施例 200	Fmoc-L-Thz-OH	4-AcHN-PhS02C1	493
実施例 201	Fmoc-L-Thz-OH	4-N02-PhS02C1	481
実施例 202	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	2-NaphS02C1	484
実施例 203	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-Ph-PhS02C1	510
実施例 204	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-tBu-PhS02C1	490
実施例 205	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	PhS02C1	434
実施例 206	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	3,4-(Me0)2-PhS02C1	494
実施例 207	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-Br-PhS02C1	512

実施例 208	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	491
実施例 209	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	479
実施例 210	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	440
実施例 211	Fmoc-L-Asn-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	485
実施例 212	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	435

### 実施例 213

#### 工程 1 樹脂の調整

Wangレジン（1. 20mmol/g、2. 3 g）にFmoc-L-Phe(4-NO<sub>2</sub>)-OH（2. 5 g）、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド（0. 745 mL）、ピリジン（1. 5 mL）のNMP（25 mL）溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。続いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸（20 mL）、ピリジン（20 mL）、NMP（20 mL）で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 2 ニトロ基の還元

工程 1 で得られた樹脂全量に塩化第一スズニ水和物（13. 3 g）、エタノール（2 mL）、NMP（38 mL）を加え、暗所にて室温で18時間攪拌した後、余分な溶媒を除き、更に樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 3 アミノ基のアセチル化

工程 2 で得られた樹脂全量に、無水酢酸（20 mL）、ピリジン（20 mL）、NMP（20 mL）を加え室温で18時間攪拌した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 4 Fmoc 基除去

工程 3 で得られた樹脂全量に、20% ピペリジンの DMF 溶液 (25 mL) を加えて 1 時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで 3 回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 5 アミド化反応

工程 4 で得られた樹脂 25 mg に、NMP (2 mL)、Fmoc-L-Pro-OH (0.4 mmol)、DIC (0.4 mmol)、HOBr (0.4 mmol)、を順次加え、室温で 20 時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂を NMP で 3 回、ジクロロメタンで 3 回洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 6 Fmoc 基除去

工程 5 で得られた樹脂全量に、20% ピペリジンの DMF 溶液 (2 mL) を加えて 1 時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで 3 回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 7 スルホニル化

工程 6 で得られた樹脂全量に、2-ナフタレンスルホニルクロリド (0.13 mL)、トリエチルアミン (0.40 mL)、NMP (2 mL) を加えて 16 時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで 3 回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 8 脱樹脂

工程 7 で得られた樹脂全量を、5% の水を含有するトリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮し目的物を 8 mg 得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 510

CHNO : C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

## 実施例 214～237

以下の化合物は、それぞれ対応する適切に保護されたアミノ酸を実施例 213 工程 5 にて用い、対応するスルホニルクロリドを実施例 213 工程 7 にて用いて、実施例 213 と同様の工程を経ることで合成した。表 8 にそれぞれの工程で用いたアミノ酸およびスルホニルクロリドを示す。

表 8

実施例	カルボン酸	スルホニルクロリド	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
実施例 214	Fmoc-L-Pro-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	460
実施例 215	Fmoc-L-Pro-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	520
実施例 216	Fmoc-L-Pro-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	538
実施例 217	Fmoc-L-Pro-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	517
実施例 218	Fmoc-L-Pro-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	505
実施例 219	Fmoc-L-Pro-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	466
実施例 220	Fmoc-L-Gln-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	491
実施例 221	Fmoc-L-Gln-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	569
実施例 222	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	541
実施例 223	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	491
実施例 224	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	569
実施例 225	Fmoc-L-Thz-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	528
実施例 226	Fmoc-L-Thz-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	478
実施例 227	Fmoc-L-Thz-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	538
実施例 228	Fmoc-L-Thz-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	556
実施例 229	Fmoc-L-Thz-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	535
実施例 230	Fmoc-L-Thz-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	523

実施例 231	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	526
実施例 232	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	476
実施例 233	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	536
実施例 234	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	554
実施例 235	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	533
実施例 236	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	521
実施例 237	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	482

### 実施例 238

#### 工程 1 樹脂の調整

Wangレジン（1. 20mmol/g、2. 3g）にFmoc-L-Phe(4-tBu)-OH（2. 5g）、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド（0. 745mL）、ピリジン（1. 5mL）のNMP（25mL）溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。続いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸（20mL）、ピリジン（20mL）、NMP（20mL）で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 2 Fmoc基除去

工程1で得られた樹脂に、20%ピペリジンのDMF溶液（25mL）を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 3 アミド化反応

工程2で得られた樹脂25mgに、NMP（2mL）、Fmoc-L-Pro-OH（0.4mmol）、D I C（0.4mmol）、HOBt（0.4mmol）、を順

次加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をNMPで3回、ジクロロメタンで3回洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程4 Fmoc基除去

工程3で得られた樹脂全量に、20%ビペリジンのDMF溶液(2mL)を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程5 スルホニル化

工程4で得られた樹脂全量に、ベンゼンスルホニルクロリド(0.13mL)、トリエチルアミン(0.40mL)、NMP(2mL)を加えて16時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程6 脱樹脂

工程5で得られた樹脂全量を、5%の水を含有するトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮し目的物を8mg得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 459

CHNO : C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

#### 実施例239～269

以下の化合物は、それぞれ対応する適切に保護されたアミノ酸を実施例238工程3にて用い、対応するスルホニルクロリドを実施例238工程5にて用いて、実施例238と同様の工程を経ることで合成した。表9にそれぞれの工程で用いたアミノ酸およびスルホニルクロリドを示す。

表9

実施例	カルボン酸	スルホニルクロリド	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
実施例 2 3 9	Fmoc-L-Pro-OH	3,4-(MeO)2-PhSO <sub>2</sub> Cl	519
実施例 2 4 0	Fmoc-L-Pro-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	537
実施例 2 4 1	Fmoc-L-Pro-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	516
実施例 2 4 2	Fmoc-L-Pro-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	504
実施例 2 4 3	Fmoc-L-Pro-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	465
実施例 2 4 4	Fmoc-L-Gln-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	540
実施例 2 4 5	Fmoc-L-Gln-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	490
実施例 2 4 6	Fmoc-L-Gln-OH	3,4-(MeO)2-PhSO <sub>2</sub> Cl	550
実施例 2 4 7	Fmoc-L-Gln-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	568
実施例 2 4 8	Fmoc-L-Gln-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	547
実施例 2 4 9	Fmoc-L-Gln-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	535
実施例 2 5 0	Fmoc-L-Gln-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	496
実施例 2 5 1	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	540
実施例 2 5 2	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	490
実施例 2 5 3	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	3,4-(MeO)2-PhSO <sub>2</sub> Cl	550
実施例 2 5 4	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	568
実施例 2 5 5	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	547
実施例 2 5 6	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	496
実施例 2 5 7	Fmoc-L-Thz-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	477
実施例 2 5 8	Fmoc-L-Thz-OH	3,4-(MeO)2-PhSO <sub>2</sub> Cl	537
実施例 2 5 9	Fmoc-L-Thz-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	534
実施例 2 6 0	Fmoc-L-Thz-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	522
実施例 2 6 1	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	525

実施例 262	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	475
実施例 263	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	535
実施例 264	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	553
実施例 265	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	532
実施例 266	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	520
実施例 267	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	481
実施例 268	Fmoc-L-Asn-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	476
実施例 269	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	476

### 実施例 270

#### 工程 1 樹脂の調整

Wangレジン（1. 20 mmol/g、2. 3 g）にFmoc-L-Phe(3,4-Cl<sub>2</sub>)-OH（2. 5 g）、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド（0. 745 mL）、ビリジン（1. 5 mL）のNMP（25 mL）溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。続いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸（20 mL）、ビリジン（20 mL）、NMP（20 mL）で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 2 Fmoc基除去

工程1で得られた樹脂に、20%ビペリジンのDMF溶液（25 mL）を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 3 アミド化反応

工程2で得られた樹脂25 mgに、NMP（2 mL）、Fmoc-L-Pro-OH（0.

4 mmol)、D I C (0.4 mmol)、HOBt (0.4 mmol)、を順次加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をNMPで3回、ジクロロメタンで3回洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程4 Fmoc基除去

工程3で得られた樹脂全量に、20%ビペリジンのDMF溶液(2mL)を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程5 スルホニル化

工程4で得られた樹脂全量に、ベンゼンスルホニルクロリド(0.13mL)、トリエチルアミン(0.40mL)、NMP(2mL)を加えて16時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程6 脱樹脂

工程5で得られた樹脂全量を、5%の水を含有するトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮し目的物を8mg得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 471

CHNO : C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

#### 実施例271～299

以下の化合物は、それぞれ対応する適切に保護されたアミノ酸を実施例270工程3にて用い、対応するスルホニルクロリドを実施例270工程5にて用いて、実施例270と同様の工程を経ることで合成した。表10にそれぞれの工程で用いたアミノ酸およびスルホニルクロリドを示す。

表10

実施例	カルボン酸	スルホニルクロリド	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
実施例 271	Fmoc-L-Pro-OH	3,4-(MeO)2-PhSO <sub>2</sub> Cl	531
実施例 272	Fmoc-L-Pro-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	549
実施例 273	Fmoc-L-Pro-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	528
実施例 274	Fmoc-L-Pro-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	516
実施例 275	Fmoc-L-Pro-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	477
実施例 276	Fmoc-L-Gln-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	502
実施例 277	Fmoc-L-Gln-OH	3,4-(MeO)2-PhSO <sub>2</sub> Cl	562
実施例 278	Fmoc-L-Gln-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	559
実施例 279	Fmoc-L-Gln-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	547
実施例 280	Fmoc-L-Gln-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	508
実施例 281	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	552
実施例 282	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	502
実施例 283	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	3,4-(MeO)2-PhSO <sub>2</sub> Cl	562
実施例 284	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	580
実施例 285	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	559
実施例 286	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	547
実施例 287	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	508
実施例 288	Fmoc-L-Thz-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	489
実施例 289	Fmoc-L-Thz-OH	3,4-(MeO)2-PhSO <sub>2</sub> Cl	549
実施例 290	Fmoc-L-Thz-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	546
実施例 291	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	537
実施例 292	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	487
実施例 293	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	3,4-(MeO)2-PhSO <sub>2</sub> Cl	547

実施例 294	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	565
実施例 295	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	544
実施例 296	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	532
実施例 297	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	493
実施例 298	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	488
実施例 299	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	494

### 実施例 300

#### 工程 1 樹脂の調整

Wangレジン（1. 20 mmol/g、2. 3 g）にFmoc-L-Phe(4-Br)-OH（2. 5 g）、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド（0. 745 mL）、ビリジン（1. 5 mL）のNMP（25 mL）溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。続いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸（20 mL）、ビリジン（20 mL）、NMP（20 mL）で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 2 Fmoc基除去

工程1で得られた樹脂に、20%ビペリジンのDMF溶液（25 mL）を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 3 アミド化反応

工程2で得られた樹脂25 mgに、NMP（2 mL）、Fmoc-L-Leu-OH（0. 4 mmol）、DIC（0. 4 mmol）、HOBT（0. 4 mmol）、を順次加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をNMPで3回、

ジクロロメタンで3回洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程4 Fmoc基除去

工程3で得られた樹脂全量に、20%ビペリジンのDMF溶液(2mL)を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程5 スルホニル化

工程4で得られた樹脂全量に、ベンゼンスルホニルクロリド(0.13mL)、トリエチルアミン(0.40mL)、NMP(2mL)を加えて16時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程6 脱樹脂

工程5で得られた樹脂全量を、5%の水を含有するトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮し目的物を8mg得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 497

CHNO : C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

#### 実施例301～343

以下の化合物は、それぞれ対応する適切に保護されたアミノ酸を実施例300工程3にて用い、対応するスルホニルクロリドを実施例300工程5にて用いて、実施例300と同様の工程を経ることで合成した。表11にそれぞれの工程で用いたアミノ酸およびスルホニルクロリドを示す。

表 1 1

実施例	カルボン酸	スルホニルクロリド	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
実施例 3 0 1	Fmoc-L-Pro-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	531
実施例 3 0 2	Fmoc-L-Pro-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	481
実施例 3 0 3	Fmoc-L-Pro-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	541
実施例 3 0 4	Fmoc-L-Pro-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	559
実施例 3 0 5	Fmoc-L-Pro-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	538
実施例 3 0 6	Fmoc-L-Pro-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	526
実施例 3 0 7	Fmoc-L-Pro-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	487
実施例 3 0 8	Fmoc-L-Gln-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	562
実施例 3 0 9	Fmoc-L-Gln-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	512
実施例 3 1 0	Fmoc-L-Gln-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	572
実施例 3 1 1	Fmoc-L-Gln-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	590
実施例 3 1 2	Fmoc-L-Gln-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	569
実施例 3 1 3	Fmoc-L-Gln-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	557
実施例 3 1 4	Fmoc-L-Gln-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	518
実施例 3 1 5	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-Ph-PhSO <sub>2</sub> Cl	588
実施例 3 1 6	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	512
実施例 3 1 7	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	572
実施例 3 1 8	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	569
実施例 3 1 9	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	557
実施例 3 2 0	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	518
実施例 3 2 1	Fmoc-L-Thz-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	549
実施例 3 2 2	Fmoc-L-Thz-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	499
実施例 3 2 3	Fmoc-L-Thz-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	559

実施例 3 2 4	Fmoc-L-Thz-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	556
実施例 3 2 5	Fmoc-L-Thz-OH	4-N0 <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	544
実施例 3 2 6	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	547
実施例 3 2 7	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-Ph-PhSO <sub>2</sub> Cl	573
実施例 3 2 8	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-tBu-PhSO <sub>2</sub> Cl	553
実施例 3 2 9	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	497
実施例 3 3 0	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	557
実施例 3 3 1	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	575
実施例 3 3 2	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	554
実施例 3 3 3	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-N0 <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	542
実施例 3 3 4	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	503
実施例 3 3 5	Fmoc-L-Asn-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	498
実施例 3 3 6	Fmoc-L-Asn-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	558
実施例 3 3 7	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	548
実施例 3 3 8	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	498
実施例 3 3 9	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	558
実施例 3 4 0	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	577
実施例 3 4 1	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	555
実施例 3 4 2	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	4-N0 <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	543
実施例 3 4 3	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	504

#### 実施例 3 4 4

##### 工程 1 樹脂の調整

Wang レジン (1. 20 mmol/g、2. 3 g) に Fmoc-L-Phe(4-Ph)-OH (2. 5 g) 、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド (0. 745 mL) 、ピリジン (1.

5 mL) のNMP (25 mL) 溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。続いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸 (20 mL)、ピリジン (20 mL)、NMP (20 mL) で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程2 Fmoc基除去

工程1で得られた樹脂に、20%ピペリジンのDMF溶液 (25 mL) を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程3 アミド化反応

工程2で得られた樹脂25 mgに、NMP (2 mL)、Fmoc-L-Pro-OH (0.4 mmol)、DIC (0.4 mmol)、HOBT (0.4 mmol)、を順次加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をNMPで3回、ジクロロメタンで3回洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程4 Fmoc基除去

工程3で得られた樹脂全量に、20%ピペリジンのDMF溶液 (2 mL) を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程5 スルホニル化

工程4で得られた樹脂全量に、ベンゼンスルホニルクロリド (0.13 mL)、トリエチルアミン (0.40 mL)、NMP (2 mL) を加えて16時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

## 工程 6 脱樹脂

工程 5 で得られた樹脂全量を、5 %の水を含有するトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮し目的物を8mg得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 479

CHNO : C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

## 実施例 345～372

以下の化合物は、それぞれ対応する適切に保護されたアミノ酸を実施例344工程3にて用い、対応するスルホニルクロリドを実施例344工程5にて用いて、実施例344と同様の工程を経ることで合成した。表12にそれぞれの工程で用いたアミノ酸およびスルホニルクロリドを示す。

表12

実施例	カルボン酸	スルホニルクロリド	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
実施例345	Fmoc-L-Pro-OH	3,4-(MeO)2-PhSO <sub>2</sub> Cl	539
実施例346	Fmoc-L-Pro-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	557
実施例347	Fmoc-L-Pro-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	536
実施例348	Fmoc-L-Pro-OH	4-N02-PhSO <sub>2</sub> Cl	524
実施例349	Fmoc-L-Gln-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	510
実施例350	Fmoc-L-Gln-OH	3,4-(MeO)2-PhSO <sub>2</sub> Cl	570
実施例351	Fmoc-L-Gln-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	588
実施例352	Fmoc-L-Gln-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	567
実施例353	Fmoc-L-Gln-OH	4-N02-PhSO <sub>2</sub> Cl	555
実施例354	Fmoc-L-Gln-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	516
実施例355	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	510

実施例 3 5 6	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	3,4-(MeO)2-PhSO2Cl	570
実施例 3 5 7	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-AcHN-PhSO2Cl	567
実施例 3 5 8	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-N02-PhSO2Cl	555
実施例 3 5 9	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-ThienylSO2Cl	516
実施例 3 6 0	Fmoc-L-Thz-OH	3,4-(MeO)2-PhSO2Cl	557
実施例 3 6 1	Fmoc-L-Thz-OH	4-AcHN-PhSO2Cl	554
実施例 3 6 2	Fmoc-L-Hyp(0tBu)-OH	2-NaphSO2Cl	545
実施例 3 6 3	Fmoc-L-Hyp(0tBu)-OH	PhSO2Cl	495
実施例 3 6 4	Fmoc-L-Hyp(0tBu)-OH	3,4-(MeO)2-PhSO2Cl	555
実施例 3 6 5	Fmoc-L-Hyp(0tBu)-OH	4-Br-PhSO2Cl	573
実施例 3 6 6	Fmoc-L-Hyp(0tBu)-OH	4-AcHN-PhSO2Cl	552
実施例 3 6 7	Fmoc-L-Hyp(0tBu)-OH	4-N02-PhSO2Cl	540
実施例 3 6 8	Fmoc-L-Hyp(0tBu)-OH	2-ThienylSO2Cl	501
実施例 3 6 9	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	PhSO2Cl	496
実施例 3 7 0	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	3,4-(MeO)2-PhSO2Cl	556
実施例 3 7 1	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	4-AcHN-PhSO2Cl	553
実施例 3 7 2	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	2-ThienylSO2Cl	502

### 実施例 3 7 3

#### 工程 1 樹脂の調整

Wangレジン（1. 20mmol/g、2. 3 g）にFmoc-L-Ala(4-py)-OH（2. 5 g）、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド（0. 745 mL）、ピリジン（1. 5 mL）のNMP（25 mL）溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。続いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸（

20mL)、ビリジン(20mL)、NMP(20mL)で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程2 Fmoc基除去

工程1で得られた樹脂に、20%ビペリジンのDMF溶液(25mL)を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程3 アミド化反応

工程2で得られた樹脂25mgに、NMP(2mL)、Fmoc-L-Hyp(0tBu)-OH(0.4mmol)、DIC(0.4mmol)、HOEt(0.4mmol)、を順次加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をNMPで3回、ジクロロメタンで3回洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程4 Fmoc基除去

工程3で得られた樹脂全量に、20%ビペリジンのDMF溶液(2mL)を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程5 スルホニル化

工程4で得られた樹脂全量に、2-ナフタレンスルホニルクロリド(0.13mL)、トリエチルアミン(0.40mL)、NMP(2mL)を加えて16時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程6 脱樹脂

工程5で得られた樹脂全量を、5%の水を含有するトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮し目的物を8mg得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 470



### 実施例 374～391

以下の化合物は、それぞれ対応する適切に保護されたアミノ酸を実施例 373 工程 3 にて用い、対応するスルホニルクロリドを実施例 373 工程 5 にて用いて、実施例 373 と同様の工程を経ることで合成した。表 13 にそれぞれの工程で用いたアミノ酸およびスルホニルクロリドを示す。

表 13

実施例	カルボン酸	スルホニルクロリド	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
実施例 374	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	420
実施例 375	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	480
実施例 376	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	498
実施例 377	Fmoc-L-Pro-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	454
実施例 378	Fmoc-L-Pro-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	404
実施例 379	Fmoc-L-Pro-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	482
実施例 380	Fmoc-L-Pro-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	449
実施例 381	Fmoc-L-Pro-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	410
実施例 382	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	485
実施例 383	Fmoc-L-Thz-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	472
実施例 384	Fmoc-L-Thz-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	422
実施例 385	Fmoc-L-Thz-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	482
実施例 386	Fmoc-L-Thz-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	500
実施例 387	Fmoc-L-Thz-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	467

実施例 3 8 8	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	477
実施例 3 8 9	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-Ph-PhSO <sub>2</sub> Cl	496
実施例 3 9 0	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-tBu-PhSO <sub>2</sub> Cl	476
実施例 3 9 1	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	465

### 実施例 3 9 2

#### 工程 1 樹脂の調整

Wangレジン（1. 20 mmol/g、2. 3 g）にFmoc-L-Nal(2)-OH（2. 5 g）、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド（0. 745 mL）、ピリジン（1. 5 mL）のNMP（25 mL）溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。続いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸（20 mL）、ピリジン（20 mL）、NMP（20 mL）で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 2 Fmoc基除去

工程1で得られた樹脂に、20%ビペリジンのDMF溶液（25 mL）を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 3 アミド化反応

工程2で得られた樹脂25 mgに、NMP（2 mL）、Fmoc-L-Pro-OH（0.4 mmol）、DIC（0.4 mmol）、HOBT（0.4 mmol）、を順次加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をNMPで3回、ジクロロメタンで3回洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 4 Fmoc 基除去

工程 3 で得られた樹脂全量に、20% ピペリジンの DMF 溶液 (2 mL) を加えて 1 時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで 3 回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 5 スルホニル化

工程 4 で得られた樹脂全量に、3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド (0.13 mL)、トリエチルアミン (0.40 mL)、NMP (2 mL) を加えて 16 時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで 3 回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 6 脱樹脂

工程 5 で得られた樹脂全量を、5% の水を含有するトリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮し目的物を 8 mg 得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 513

CHNO : C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S

#### 実施例 393～409

以下の化合物は、それぞれ対応する適切に保護されたアミノ酸を実施例 392 工程 3 にて用い、対応するスルホニルクロリドを実施例 392 工程 3 にて用いて、実施例 392 と同様の工程を経ることで合成した。表 14 にそれぞれの工程で用いたアミノ酸およびスルホニルクロリドを示す。

表14

実施例	カルボン酸	スルホニルクロリド	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
実施例 393	Fmoc-L-Pro-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	531
実施例 394	Fmoc-L-Pro-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	510
実施例 395	Fmoc-L-Pro-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	498
実施例 396	Fmoc-L-Pro-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	459
実施例 397	Fmoc-L-Gln-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	534
実施例 398	Fmoc-L-Gln-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	484
実施例 399	Fmoc-L-Gln-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	544
実施例 400	Fmoc-L-Gln-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	562
実施例 401	Fmoc-L-Gln-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	541
実施例 402	Fmoc-L-Gln-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	529
実施例 403	Fmoc-L-Gln-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	490
実施例 404	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	534
実施例 405	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	484
実施例 406	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	544
実施例 407	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	541
実施例 408	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	529
実施例 409	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	490

## 実施例 410

## 工程 1 樹脂の調整

Wangレジン (1. 20 mmol/g、2. 3 g) にFmoc-L-Ala(2-Thenyl)-OH (2. 5 g)、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド (0. 745 mL)、ピリジン (1. 5 mL) のNMP (25 mL) 溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分

な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。続いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸(20mL)、ピリジン(20mL)、NMP(20mL)で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程2 Fmoc基除去

工程1で得られた樹脂に、20%ピベリジンのDMF溶液(25mL)を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程3 アミド化反応

工程2で得られた樹脂25mgに、NMP(2mL)、Fmoc-L-Pro-OH(0.4mmol)、DIC(0.4mmol)、HOBT(0.4mmol)、を順次加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をNMPで3回、ジクロロメタンで3回洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程4 Fmoc基除去

工程3で得られた樹脂全量に、20%ピベリジンのDMF溶液(2mL)を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程5 スルホニル化

工程4で得られた樹脂全量に、2-ナフタレンスルホニルクロリド(0.13mL)、トリエチルアミン(0.40mL)、NMP(2mL)を加えて16時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程6 脱樹脂

工程5で得られた樹脂全量を、5%の水を含有するトリフルオロ酢酸で1時間

処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮し目的物を 8 mg 得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 459

CHNO : C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

#### 実施例 4 1 1 ~ 4 4 4

以下の化合物は、それぞれ対応する適切に保護されたアミノ酸を実施例 4 1 0 工程 3 にて用い、対応するスルホニルクロリドを実施例 4 1 0 工程 5 にて用いて、実施例 4 1 0 と同様の工程を経ることで合成した。表 1 5 にそれぞれの工程で用いたアミノ酸およびスルホニルクロリドを示す。

表 1 5

実施例	カルボン酸	スルホニルクロリド	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
実施例 4 1 1	Fmoc-L-Pro-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	409
実施例 4 1 2	Fmoc-L-Pro-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	469
実施例 4 1 3	Fmoc-L-Pro-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	487
実施例 4 1 4	Fmoc-L-Pro-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	466
実施例 4 1 5	Fmoc-L-Pro-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	454
実施例 4 1 6	Fmoc-L-Pro-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	415
実施例 4 1 7	Fmoc-L-Gln-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	490
実施例 4 1 8	Fmoc-L-Gln-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	440
実施例 4 1 9	Fmoc-L-Gln-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	500
実施例 4 2 0	Fmoc-L-Gln-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	497
実施例 4 2 1	Fmoc-L-Gln-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	485
実施例 4 2 2	Fmoc-L-Gln-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	446
実施例 4 2 3	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	490

実施例 4 2 4	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	440
実施例 4 2 5	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	446
実施例 4 2 6	Fmoc-D-Pro-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	459
実施例 4 2 7	Fmoc-D-Pro-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	409
実施例 4 2 8	Fmoc-D-Pro-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	469
実施例 4 2 9	Fmoc-D-Pro-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	487
実施例 4 3 0	Fmoc-D-Pro-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	466
実施例 4 3 1	Fmoc-D-Pro-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	454
実施例 4 3 2	Fmoc-D-Pro-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	415
実施例 4 3 3	Fmoc-D-Lys(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	440
実施例 4 3 4	Fmoc-D-Lys(Boc)-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	500
実施例 4 3 5	Fmoc-L-Thz-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	427
実施例 4 3 6	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	475
実施例 4 3 7	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-Ph-PhSO <sub>2</sub> Cl	501
実施例 4 3 8	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-tBu-PhSO <sub>2</sub> Cl	481
実施例 4 3 9	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	425
実施例 4 4 0	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	485
実施例 4 4 1	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	503
実施例 4 4 2	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	482
実施例 4 4 3	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	470
実施例 4 4 4	Fmoc-L-Hyp(OtBu)-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	431

## 実施例 4 4 5

## 工程 1 樹脂の調整

Wang レジン (1. 20 mmol/g、2. 3 g) に Fmoc-L-Hph-OH (2. 5 g)、2

、6-ジクロロベンゾイルクロリド(0.745mL)、ビリジン(1.5mL)のNMP(25mL)溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。続いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸(20mL)、ビリジン(20mL)、NMP(20mL)で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程2 Fmoc基除去

工程1で得られた樹脂に、20%ビペリジンのDMF溶液(25mL)を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程3 アミド化反応

工程2で得られた樹脂25mgに、NMP(2mL)、Fmoc-L-Pro-OH(0.4mmol)、DIC(0.4mmol)、HOBT(0.4mmol)、を順次加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をNMPで3回、ジクロロメタンで3回洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程4 Fmoc基除去

工程3で得られた樹脂全量に、20%ビペリジンのDMF溶液(2mL)を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程5 スルホニル化

工程4で得られた樹脂全量に、2-ナフタレンスルホニルクロリド(0.13mL)、トリエチルアミン(0.40mL)、NMP(2mL)を加えて16時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

## 工程 6 脱樹脂

工程 5 で得られた樹脂全量を、5 %の水を含有するトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮し目的物を8mg得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 467

CHNO : C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

## 実施例 446～459

以下の化合物は、それぞれ対応する適切に保護されたアミノ酸を実施例445工程3にて用い、対応するスルホニルクロリドを実施例445工程5にて用いて、実施例445と同様の工程を経ることで合成した。表16にそれぞれの工程で用いたアミノ酸およびスルホニルクロリドを示す。

表16

実施例	カルボン酸	スルホニルクロリド	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
実施例 446	Fmoc-L-Pro-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	417
実施例 447	Fmoc-L-Pro-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	477
実施例 448	Fmoc-L-Pro-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	474
実施例 449	Fmoc-L-Pro-OH	4-NO <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	462
実施例 450	Fmoc-L-Pro-OH	2-ThienylSO <sub>2</sub> Cl	423
実施例 451	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	498
実施例 452	Fmoc-L-Lys(Boc)-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	448
実施例 453	Fmoc-L-Thz-OH	2-NaphSO <sub>2</sub> Cl	485
実施例 454	Fmoc-L-Thz-OH	PhSO <sub>2</sub> Cl	435
実施例 455	Fmoc-L-Thz-OH	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	495
実施例 456	Fmoc-L-Thz-OH	4-Br-PhSO <sub>2</sub> Cl	513

実施例 457	Fmoc-L-Thz-OH	4-AcHN-PhSO <sub>2</sub> Cl	492
実施例 458	Fmoc-L-Thz-OH	4-N0 <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	480
実施例 459	Fmoc-Pic(2)-OH	4-N0 <sub>2</sub> -PhSO <sub>2</sub> Cl	476

実施例 461 3-フェニル-3-〔〔(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル〕カルボニル〕アミノ)プロピオン酸の合成

工程1 3-フェニル-3-〔〔(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル〕カルボニル〕アミノ)プロピオン酸メチルの合成

3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチル・塩酸塩(255mg、1.0mmol)、後述する合成中間体1の工程2で得られたN-(フェニルスルフォニル)-L-プロリン(216mg、1.0mmol)、WSC・HCl(192mg、1.0mmol)、HOBT・H<sub>2</sub>O(153mg、1.0mmol)、トリエチルアミン(418μL、3.0mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、室温で15時間攪拌した後、水(5mL)を加え反応を停止した。酢酸エチルを抽出溶媒して有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して表題化合物を得た。

工程2 3-フェニル-3-〔〔(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル〕カルボニル〕アミノ)プロピオン酸の合成

工程1で得られた3-フェニル-3-〔〔(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル〕カルボニル〕アミノ)プロピオン酸メチル全量をメタノール-THF(2mL、1:1 v/v)に溶解し、氷冷下1N水酸化リチウム水溶液(2.0mL、2.0mmol)を滴下した。滴下終了後、氷冷下二時間攪拌し、1N塩酸を滴下して、反応液をほぼ中性に調節した。溶媒を溜去し得られた組成生物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆

相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0. 1% (v/v) 含有する水-アセトニトリル混合溶媒で溶出し、目的とするフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物 (301 mg、収率75%)を得た。

MS (ESI, M/Z) 402 (MH<sup>+</sup>)

実施例462 (3R)-3-フェニル-3-[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニルアミノ)プロピオン酸の合成  
工程1 (3R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルの合成

(3R)-3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸 (125 mg、0.46 mmol) をメタノール (4.6 mL) に溶解し、氷冷下チオニルクロリド (83  $\mu$ L、1.14 mmol) を滴下した。50 °Cまで徐々に昇温し、1時間搅拌した後、溶媒を濃縮して表題化合物を得た。

工程2 (3R)-3-フェニル-3-[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニルアミノ)プロピオン酸メチルの合成

工程1で得られた (3R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチル全量、合成中間体1の工程2で得られたN-(フェニルスルフォニル)-L-プロリン (116 mg、0.45 mmol)、WSC·HCl (87 mg、0.45 mmol)、HOBT·H<sub>2</sub>O (70 mg、0.45 mmol)、トリエチルアミン (191  $\mu$ L、1.36 mmol) をジクロロメタン (4.5 mL) に溶解し、室温で15時間搅拌した後、水 (5 mL) を加え反応を停止した。酢酸エチルを抽出溶媒して有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して表題化合物 (150 mg、収率86%)を得た。

工程3 (3R)-3-フェニル-3-[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニルアミノ)プロピオン酸の合成

工程2で得られた(3R)-3-フェニル-3-[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸メチル(150mg、0.39mmol)をメタノール-THF(2mL、1:1v/v)に溶解し、氷冷下1N水酸化リチウム水溶液(468μL、0.47mmol)を滴下した。滴下終了後、氷冷下二時間攪拌し、1N塩酸を滴下して、反応液をほぼ中性に調節した。溶媒を溜去し得られた組成生物をオクタドシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%(v/v)含有する水-アセトニトリル混合溶媒で溶出し、目的とするフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物(103mg、収率71%)を得た。

MS (ESI, M/Z) 402 (MH<sup>+</sup>)

実施例463 (3S)-3-フェニル-3-[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸の合成  
工程1 (3S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルの合成

(3S)-3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸(125mg、0.47mmol)をメタノール(4.7mL)に溶解し、氷冷下チオニルクロリド(83μL、1.14mmol)を滴下した。50℃まで徐々に昇温し、1時間攪拌した後、溶媒を濃縮して表題化合物を得た。

工程2 (3S)-3-フェニル-3-[(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸メチルの合成

工程1で得られた(3S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチル全量、合成中間体1の工程2で得られたN-(フェニルスルfonyl)-L-プロリン(121mg、0.47mmol)、WSC·HCl(91mg、0.47mmol)、HOBT·H<sub>2</sub>O(73mg、0.47mmol)、トリエチルア

ミン (199  $\mu$ L、1.41 mmol) をジクロロメタン (4.7 mL) に溶解し、室温で 15 時間攪拌した後、水 (5 mL) を加え反応を停止した。酢酸エチルを抽出溶媒して有機層を分離し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して表題化合物 (162 mg、収率 83%) を得た。

工程 3 (3S)-3-フェニル-3-[{[(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ]プロピオン酸の合成

工程 2 で得られた (3S)-3-フェニル-3-[{[(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ]プロピオン酸メチル (162 mg、0.39 mmol) をメタノール-THF (2 mL、1:1 v/v) に溶解し、氷冷下 1N 水酸化リチウム水溶液 (468  $\mu$ L、0.47 mmol) を滴下した。滴下終了後、氷冷下二時間攪拌し、1N 塩酸を滴下して、反応液をほぼ中性に調節した。溶媒を溜去し得られた組成生物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% (v/v) 含有する水-アセトニトリル混合溶媒で溶出し、目的とするフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物 (141 mg、収率 71%) を得た。

MS (ESI, M/Z) 402 (MH<sup>+</sup>)

実施例 464 3-[{[(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ]-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロピオン酸の合成

工程 1 3-アミノ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロピオン酸の合成

4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (1.43 g、1.0 mmol)

)、マロン酸 (1. 04 g、10 mmol)、酢酸アンモニウム (1. 54 g、20 mmol) をエタノール (15 mL) に溶解し、3時間加熱還流した後、室温まで冷却し、12時間攪拌した。析出物を濾取し、エタノール (15 mL) で洗浄した後、減圧下乾燥して表題化合物 (1. 44 g、収率 58%) を得た。

工程2 3-アミノ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロピオニ酸メチルの合成

工程1で得られた3-アミノ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロピオニ酸 (200 mg、0.80 mmol) をメタノール (8 mL) に溶解し、氷冷下チオニルクロリド (247  $\mu$ L、2.01 mmol) を滴下した。50 °Cまで徐々に昇温し、1時間攪拌した後、溶媒を濃縮して表題化合物を得た。

工程3 3-([(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル)アミノ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロピオニ酸メチルの合成

工程2で得られた3-アミノ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロピオニ酸メチル (241 mg、0.80 mmol)、合成中間体1の工程2で得られたN-(フェニルスルfonyl)-L-プロリン (205 mg、0.80 mmol)、WSC·HCl (154 mg、0.80 mmol)、HOEt·H<sub>2</sub>O (123 mg、0.80 mmol)、トリエチルアミン (336  $\mu$ L、2.41 mmol) をジクロロメタン (8 mL) に溶解し、室温で3時間攪拌した後、水 (5 mL) を加え反応を停止した。酢酸エチルを抽出溶媒して有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して表題化合物を得た。

工程4 3-([(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニ

ル] カルボニル} アミノ) -3- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロピオン酸の合成

工程3で得られた3- ( { [ (2S) -1- (フェニルスルfonyl) -2- ピロリジニル] カルボニル} アミノ) -3- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロピオン酸メチル (301mg、0.79mmol) をメタノール-THF (4mL、1:1 v/v) に溶解し、氷冷下1N水酸化リチウム水溶液 (0.95mL、0.95mmol) を滴下した。滴下終了後、氷冷下二時間攪拌し、1N塩酸を滴下して、反応液をほぼ中性に調節した。溶媒を溜去し得られた組成生物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1% (v/v) 含有する水-アセトニトリル混合溶媒で溶出し、目的とするフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物 (240mg、62%) を得た。

MS (ESI, M/Z) 486 (MH+)

実施例465 3- (1, 1' -ビフェニル-4-イル) -3- ( { [ (2S) -1- (フェニルスルfonyl) -2- ピロリジニル] カルボニル} アミノ) プロピオン酸の合成

工程1 3-アミノ-3- (1, 1' -ビフェニル-4-イル) プロピオン酸の合成

1, 1' -ビフェニル-4-カルボアルデヒド (1.82g、10mmol) を出発原料とし、実施例464の工程1と同様の操作により、表題化合物 (1.62g、収率67%) を得た。

工程2 3- (1, 1' -ビフェニル-4-イル) -3- ( { [ (2S) -1- (フェニルスルfonyl) -2- ピロリジニル] カルボニル} アミノ) プロピオン酸の合成

工程1で得られた3-アミノ-3-(1,1'-ビフェニル-4-イル)プロピオン酸(400mg、1.7mmol)を出発原料とし、実施例464の工程2から工程4と同様の操作を順次行ない、表題化合物(150mg)を得た。

MS (ESI, M/Z) 478 (MH<sup>+</sup>)

実施例466 3-(4-アジドフェニル)-3-([(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸の合成

工程1 3-アミノ-3-(4-アジドフェニル)プロピオン酸の合成

4-アジドベンズアルデヒド(1.47g、10mmol)を出発原料とし、実施例464の工程1と同様の操作を行ない、表題化合物(2.01g、収率97%)を得た。

工程2 3-(4-アジドフェニル)-3-([(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸の合成

工程1で得られた3-アミノ-3-(4-アジドフェニル)プロピオン酸(412mg、2.0mmol)を出発原料とし、#EtOH、OCF<sub>3</sub>#の工程2から工程4と同様の操作を順次行ない、表題化合物(183mg)を得た。

MS (ESI, M/Z) 443 (MH<sup>+</sup>)

実施例467 3-(4-アミノフェニル)-3-([(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸の合成

工程1 3-アミノ-3-(4-アジドフェニル)プロピオン酸メチルの合成

実施例466の工程1で得られた3-アミノ-3-(4-アジドフェニル)プロピオン酸(1.65g、8.0mmol)をメタノール(40mL)に溶解し

、氷冷下チオニルクロリド (1. 75 mL、24 mmol) を滴下した。50 °Cまで徐々に昇温し、1時間搅拌した後、溶媒を濃縮して表題化合物を得た。

工程2 3-(4-アジドフェニル)-3-([[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル]アミノ)プロピオン酸メチルの合成

工程1で得られた3-アミノ-3-(4-アジドフェニル)プロピオン酸メチル全量、合成中間体1の工程2で得られたN-(フェニルスルフォニル)-L-プロリン (2.04 g、8.0 mmol)、WSC・HCl (1.53 g、8.0 mmol)、HOBT・H<sub>2</sub>O (1.23 g、8.0 mmol)、トリエチルアミン (3.35 mL、24 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、室温で3時間搅拌した後、水 (5 mL) を加え反応を停止した。酢酸エチルを抽出溶媒して有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗净し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して表題化合物 (2.9 g、収率79%)を得た。

工程3 3-(4-アミノフェニル)-3-([[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル]アミノ)プロピオン酸メチルの合成

工程2で得られた3-(4-アジドフェニル)-3-([[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル]アミノ)プロピオン酸メチル (688 mg、1.5 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、7.5%パラジウム炭素 (100 mg、47% w/w) を加えた。水素雰囲気下に変換し、13時間搅拌した。触媒を濾別した後、濾液を濃縮して表題化合物 (586 mg、収率91%)を得た。

工程4 3-(4-アミノフェニル)-3-([[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル]アミノ)プロピオン酸の合成

工程3で得られた3-(4-アミノフェニル)-3-[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニルアミノ)プロピオン酸メチル(129mg、0.3mmol)をメタノール-THF(2mL、1:1 v/v)に溶解し、氷冷下1N水酸化リチウム水溶液(0.6mL、0.6mmol)を滴下した。滴下終了後、氷冷下二時間攪拌し、1N塩酸を滴下して、反応液をほぼ中性に調節した。溶媒を溜去し得られた組成生物をオクタドシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%(v/v)含有する水-アセトニトリル混合溶媒で溶出し、目的とするフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物(98mg、収率78%)を得た。

MS (ESI, M/Z) 417 (MH<sup>+</sup>)

実施例468 3-[4-(アセトアミド)フェニル]-3-[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニルアミノ)プロピオン酸の合成

工程1 3-[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニルアミノ)-3-[4-(アセトアミド)フェニル]プロピオン酸メチルの合成

実施例467の工程3で得られた3-(4-アミノフェニル)-3-[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニルアミノ)プロピオン酸メチル(129mg、0.3mmol)、トリエチルアミン(84μL、0.6mmol)をクロロホルム(3mL)に溶解し、アセチルクロリド(26μL、0.36mmol)を滴下し、室温で15時間攪拌した。水(2mL)を加え反応を停止し、溶媒を濃縮して表題化合物を粗生成物として得た

。

工程2 3-[4-(アセトアミノ)フェニル]-3-( {[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸の合成

工程1で得られた3-[4-(アセトアミノ)フェニル]-3-( {[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸メチル全量をメタノール-THF(2mL、1:1 v/v)に溶解し、氷冷下1N水酸化リチウム水溶液(0.6mL、0.6mmol)を滴下した。滴下終了後、氷冷下二時間攪拌し、1N塩酸を滴下して、反応液をほぼ中性に調節した。溶媒を溜去し得られた組成生物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%(v/v)含有する水-アセトニトリル混合溶媒で溶出し、目的とするフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物(79mg、収率57%)を得た。

MS (ESI, M/Z) 459 (MH+)

実施例469 3-[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]-3-( {[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸の合成

工程1 3-[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]-3-( {[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸メチルの合成

実施例467の工程3で得られた3-(4-アミノフェニル)-3-( {[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミ

ノ) プロピオン酸メチル (129 mg、0.3 mmol)、トリエチルアミン (84  $\mu$ L、0.6 mmol) をクロロホルム (3 mL) に溶解し、ベンゾイルクロリド (42  $\mu$ L、0.36 mmol) を滴下し、室温で 15 時間攪拌した。水 (2 mL) を加え反応を停止し、溶媒を濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

工程 2 3-[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]-3-({[(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸の合成

工程 1 で得られた 3-[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]-3-({[(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸メチル全量を出発原料とし、実施例 468 の工程 2 と同様の操作により、表題化合物 (75 mg、収率 48%) を得た。

MS (ESI, M/Z) 521 (MH<sup>+</sup>)

実施例 470 3-[4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル]-3-({[(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸の合成

工程 1 3-[4-[(アニリノカルボニル)アミノ]フェニル]-3-({[(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸メチルの合成

実施例 467 の工程 3 で得られた 3-(4-アミノフェニル)-3-({[(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸メチル (129 mg、0.3 mmol)、トリエチルアミン (84  $\mu$ L、0.6 mmol) をクロロホルム (3 mL) に溶解し、フェニルイソシアナート (39  $\mu$ L、0.36 mmol) を滴下し、室温で 15 時間攪拌した

。水(2mL)を加え反応を停止し、溶媒を濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

工程2 3-[4-[アニリノカルボニル]アミノ]フェニル]-3-[{[(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ]プロピオン酸の合成

工程1で得られた3-[4-[アニリノカルボニル]アミノ]フェニル]-3-[{[(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ]プロピオン酸メチル全量を出発原料とし、実施例468の工程2と同様の操作により、表題化合物を得た(71mg、収率44%)。

MS (ESI, M/Z) 536 (MH<sup>+</sup>)

実施例471 3-(4-フルオロフェニル)-3-[{[(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ]プロピオン酸の合成

工程1 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸の合成

4-フルオロベンズアルデヒド(107μL、1.0mmol)、マロン酸(104mg、1.0mmol)、酢酸アンモニウム(154mg、2.0mmol)を酢酸(2mL)に溶解し、70°Cで12時間攪拌した。溶媒を溜去した後、エタノール(4mL)を加え、析出物を濾取し、エタノール(5mL)で洗浄し、続いて減圧下乾燥して表題化合物を得た。

工程2 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルの合成

工程1で得られた3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸全量をメタノール(4mL)に溶解し、氷冷下チオニルクロリド(182μL、2.5mmol)を滴下した。50°Cまで徐々に昇温し、12時間攪拌した後、溶媒を濃縮して表題化合物を得た。

工程3 3-(4-フルオロフェニル)-3-[{(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸メチルの合成

工程2で得られた3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチル全量、合成中間体1の工程2で得られたN-(フェニルスルフォニル)-L-ブロリン(260mg、1.0mmol)、WSC·HCl(192mg、1.0mmol)、HOBT·H<sub>2</sub>O(153mg、1.0mmol)、トリエチルアミン(418μL、3.0mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、室温で15時間攪拌した後、水(5mL)を加え反応を停止した。酢酸エチルを抽出溶媒して有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して表題化合物を得た。

工程4 3-(4-フルオロフェニル)-3-[{(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸の合成

工程3で得られた3-(4-フルオロフェニル)-3-[{(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸メチル全量をメタノール-THF(4mL、1:1 v/v)に溶解し、氷冷下1N水酸化リチウム水溶液(2.0mL、2.0mmol)を滴下した。滴下終了後、氷冷下二時間攪拌し、1N塩酸を滴下して、反応液をほぼ中性に調節した。溶媒を溜去し得られた組成生物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%(v/v)含有する水-アセトニトリル混合溶媒で溶出し、目的とするフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物(32mg)を得た。

MS (ESI, M/Z) 420 (MH<sup>+</sup>)

実施例 472 3-(4-クロロフェニル)-3-({[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸の合成

4-クロロベンズアルデヒド (1.41 g, 10 mmol) を出発原料とし、実施例 471 の工程 1 から工程 4 と同様の操作を順次行ない、表題化合物 (44.9 mg) を得た。

MS (ESI, M/Z) 436 (MH<sup>+</sup>)

実施例 473 3-(4-プロモフェニル)-3-({[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸の合成

4-プロモベンズアルデヒド (1.85 g, 10 mmol) を出発原料とし、実施例 471 の工程 1 から工程 4 と同様の操作を順次行ない、表題化合物 (42.1 mg) を得た。

MS (ESI, M/Z) 480 (MH<sup>+</sup>)

実施例 474 3-(3-プロモフェニル)-3-({[(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸の合成

3-プロモベンズアルデヒド (117  $\mu$ L, 1.0 mmol) を出発原料とし、実施例 471 の工程 1 から工程 4 と同様の操作を順次行ない、表題化合物 (6.9 mg) を得た。

MS (ESI, M/Z) 480 (MH<sup>+</sup>)

実施例 475 3-(2-プロモフェニル)-3-({[(2S)-1-(フェ

ニルスルフォニル) - 2 - ピロリジニル] カルボニル} アミノ) プロピオン酸の合成

2 - プロモベンズアルデヒド (117  $\mu$ L、1.0 mmol) を出発原料とし、実施例 471 の工程 1 から工程 4 と同様の操作を順次行ない、表題化合物 (20 mg) を得た。

MS (ESI, M/Z) 480 (MH<sup>+</sup>)

実施例 476 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ( { [ (2S) - 1 - (フェニルスルフォニル) - 2 - ピロリジニル] カルボニル} アミノ) プロピオン酸の合成

3, 5 - ジクロロベンズアルデヒド (175 mg、1.0 mmol) を出発原料とし、実施例 471 の工程 1 から工程 4 と同様の操作を順次行ない、表題化合物 (32 mg) を得た。

MS (ESI, M/Z) 470 (MH<sup>+</sup>)

実施例 477 3 - ( { [ (2S) - 1 - (フェニルスルフォニル) - 2 - ピロリジニル] カルボニル} アミノ) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピオン酸の合成

4 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (137  $\mu$ L、1.0 mmol) を出発原料とし、実施例 471 の工程 1 から工程 4 と同様の操作を順次行ない、表題化合物 (35 mg) を得た。

MS (ESI, M/Z) 470 (MH<sup>+</sup>)

実施例 478 3 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - ( { [ (2S) - 1 - (フェニルスルフォニル) - 2 - ピロリジニル] カルボニル} アミノ) プロピオン酸

## の合成

4-メトキシベンズアルデヒド (1. 22 mL、1.0 mmol) を出発原料とし、実施例 471 の工程 1 から工程 4 と同様の操作を順次行ない、表題化合物 (292 mg) を得た。

MS (ESI, M/Z) 432 (MH<sup>+</sup>)

実施例 479 3-(4-ベンジロキシフェニル)-3-[(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニルアミノ)プロピオン酸の合成

4-ベンジロキシベンズアルデヒド (212 mg、1.0 mmol) を出発原料とし、実施例 471 の工程 1 から工程 4 と同様の操作を順次行ない、表題化合物 (95 mg) を得た。

MS (ESI, M/Z) 508 (MH<sup>+</sup>)

実施例 480 3-(3-ニトロフェニル)-3-[(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニルアミノ)プロピオン酸の合成

3-ニトロベンズアルデヒド (151 mg、1.0 mmol) を出発原料とし、実施例 471 の工程 1 から工程 4 と同様の操作を順次行ない、表題化合物 (17 mg) を得た。

MS (ESI, M/Z) 447 (MH<sup>+</sup>)

実施例 481 3-(1-ナフチル)-3-[(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニルアミノ)プロピオン酸の合成

1-ナフトアルデヒド (136  $\mu$ L、1.0 mmol) を出発原料とし、実施

例471の工程1から工程4と同様の操作を順次行ない、表題化合物（52mg）を得た。

MS (ESI, M/Z) 452 (MH+)

実施例482 3-(2-ナフチル)-3-[{(2S)-1-(フェニルスルフォニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸の合成  
2-ナフトアルデヒド（156mg、1.0mmol）を出発原料とし、実施例471の工程1から工程4と同様の操作を順次行ない、表題化合物（33mg）を得た。

MS (ESI, M/Z) 452 (MH+)

実施例483 (2Z)-3-フェニル-2-[{(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ]-2-プロペン酸の合成

工程1 2-[{(2S)-1-(t-ブトキシカルボニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ]-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-プロピオン酸メチルの合成

DL-フェニルセリン メチルエステル 塩酸塩（0.70g、3.0mmol）とL-N-t-ブトキシカルボニルプロリン（0.65g、3.0mmol）をジクロロメタン（20mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.4mL、3.0mmol）とWSC・HCl（0.86g、4.5mmol）を加え、室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒として常法にしたがい処理をし、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物（0.9g、収率 77%）を得た。

MS (ESI, m/z) 393(M+H)<sup>+</sup>

H-NMR (CD3OD)  $\delta$  1.25-1.60 (10H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 1.90-2.10 (1H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.12-4.22 (1H, m), 4.78 (1H, d), 5.20-5.38 (1H, m), 7.10-7.50 (5H, m)

工程2 2- ( {[ (2S) - 1- (t-ブトキシカルボニル) - 2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ) - 3-メチルスルホニルオキシ-3-フェニル-2-プロピオニ酸メチルの合成

工程1で得た2- ( {[ (2S) - 1- (t-ブトキシカルボニル) - 2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ) - 3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-プロペニ酸メチル (0. 9 g、2. 3 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0. 5 mL、3. 6 mmol) とメタンスルフォニルクロリド (0. 26 g、3. 4 mmol) を加えて一晩室温で攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒として常法にしたがって処理をし、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物 (1. 1 g、収率 定量的) を得た。

MS (ESI, m/z) 471(M+H)+

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.45-1.60 (10H, m), 1.60-2.20 (3H, m), 2.85 (3H, s), 3.20-3.50 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.20-4.38 (1H, m), 5.11 (1H, dd), 6.04 (1H, d), 7.30-7.40 (5H, m)

工程3 (2Z) - 3-フェニル-2- ( {[ (2S) - 1- (フェニルスルホニル) - 2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ) - 2-プロペニ酸メチル及び (2E) - 3-フェニル-2- ( {[ (2S) - 1- (フェニルスルホニル) - 2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ) - 2-プロペニ酸メチルの合成

工程2で得た2- ( {[ (2S) - 1- (t-ブトキシカルボニル) - 2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ) - 3-メチルスルホニルオキシ-3-フェニル-2-プロピオニ酸メチル (0. 6 g、1. 3 mmol) をTHF (10 mL)

) に溶解し、DBU (50 mg、0.33 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、1N塩酸で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥・濃縮し油状物質を得た。

得られた油状物質を4N塩酸ジオキサン溶液(5mL)に溶解して1時間室温で攪拌した。溶媒を留去・乾燥した後、ジクロロメタン(5mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.2mL、1.4mmol)とベンゼンスルホニルクロリド(0.18g、1.0mmol)を加えて一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒として常法にしたがって処理をし、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して2種の幾何異性体をそれぞれ得た。

(2Z) - 3 - フェニル - 2 - ( { [ (2S) - 1 - (フェニルスルホニル) - 2 - ピロリジニル] カルボニル} アミノ) - 2 - プロベン酸メチル

収量 250 mg 収率 46% (3 step)

MS (ESI, m/z) 393(M+H)+

H-NMR (CD3OD) δ 1.25-1.60 (10H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 1.90-2.10 (1H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.12-4.22 (1H, m), 4.78 (1H, d), 5.20-5.38 (1H, m), 7.10-7.50 (5H, m)

(2E) - 3 - フェニル - 2 - ( { [ (2S) - 1 - (フェニルスルホニル) - 2 - ピロリジニル] カルボニル} アミノ) - 2 - プロベン酸メチル

収量 4.0 mg 収率 0.8% (3 step)

MS (ESI, m/z) 415(M+H)+

H-NMR (CDCl3) δ 1.50-1.75 (2H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.60-3.68 (1H, m), 3.69 (3H, s), 4.21 (1H, dd), 7.25-7.32 (5H, m), 7.58-7.70 (3H, m), 7.81 (1H, s), 7.91 (2H, d), 8.92 (1H, s)

工程4 (2Z) - 3 - フェニル - 2 - ( { [ (2S) - 1 - (フェニルスルホ

ニル) - 2-ビロリジニル] カルボニル} アミノ) - 2-プロベン酸の合成

工程 3 で得られた (2Z) - 3-フェニル-2- ( { [ (2S) - 1- (フェニルスルホニル) - 2-ビロリジニル] カルボニル} アミノ) - 2-プロベン酸メチル (4.8 mg、0.12 mmol) を THF-水 (0.2 mL、1:1 v/v) に溶解し、氷冷下 1 N 水酸化リチウム水溶液 (0.2 mL、0.2 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温で 2 時間攪拌し、1 N 塩酸を滴下して、反応液をほぼ中性に調節した。溶媒を溜去し得られた組成生物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% (v/v) 含有する水-アセトニトリル混合溶媒で溶出し、目的とするフラクションを凍結乾燥することにより、標題化合物 (1.8 mg、収率 38%) を得た。

MS (ESI, m/z) 399(M-H)-

H-NMR (CD3OD) δ 1.53-1.67 (1H, m), 1.73-1.88 (1H, m), 1.90-2.14 (2H, m), 3.20-3.27 (1H, m), 3.58-3.68 (1H, m), 4.25 (1H, dd), 7.31-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.60-7.82 (5H, m), 7.94 (2H, dd)

実施例 484 (2E) - 3-フェニル-2- ( { [ (2S) - 1- (フェニルスルホニル) - 2-ビロリジニル] カルボニル} アミノ) - 2-プロベン酸

実施例 483 の工程 3 で得られた (2E) - 3-フェニル-2- ( { [ (2S) - 1- (フェニルスルホニル) - 2-ビロリジニル] カルボニル} アミノ) - 2-プロベン酸メチル (1.4 mg、0.034 mmol) を THF (0.1 mL、1:1 v/v) に溶解し、氷冷下 1 N 水酸化リチウム水溶液 (50 μL、0.05 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温で 1 時間攪拌し、1 N 塩酸を滴下して、反応液をほぼ中性に調節した。溶媒を溜去し得られた組成生物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィ

ーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1% (v/v) 含有する水-アセトニトリル混合溶媒で溶出し、目的とするフラクションを凍結乾燥することにより、標題化合物 (6.1 mg、収率 44%) を得た。

MS (ESI, m/z) 399(M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CD3OD) δ 1.60-1.68 (1H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 4.20-4.23 (1H, m), 7.21-7.40 (6H, m), 7.63-7.76 (3H, m), 7.94 (2H, d)

実施例 485 (2Z)-3-(2-メチルフェニル)-2-[{[ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ]-2-プロペン酸

工程1 2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-(2-メチルフェニル)プロピオン酸メチルの合成

15%水酸化ナトリウム水溶液 (16.5 mL) にグリシン (3.75 g, 0.05 mol)、 $\alpha$ -トルアルデヒド (11.56 mL, 0.1 mol) を加え、室温で一晩攪拌した。6 N 塩酸水溶液で中和し室温で一晩攪拌した。ジエチルエーテル (100 mL) 加え 5 分間攪拌した後、濾取し表題化合物 (6.18 g、収率 63%) を得た。このものは、精製操作を行うことなく次の反応に用いた。

MS (ESI, m/z) 415(MH+)

工程2 3-ヒドロキシ-3-(2-メチルフェニル)-2-[{[ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ]-2-プロピオン酸メチルの合成

工程1で得られた2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-(2-メチルフェニル)プロピオン酸メチル (1 g, 4.32 mmol) をメタノール (20 mL) に溶

解し、少量ずつチオニルクロライド (0. 95 mL、12. 95 mmol) を加え、50°Cで一晩攪拌した。溶媒を留去し得られた粗生成物をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、合成中間体1の工程2で得られたN- (フェニルスルフォニル) - L-プロリン (0. 93 g、4. 32 mmol)、トリエチルアミン (1. 2 mL、8. 64 mmol)、WSC・HCl (1. 24 g、6. 48 mmol)、HOEt (0. 88 g、6. 48 mmol) 加え、一晩攪拌した。溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物 (0. 853 g、収率 44%)を得た。

工程3 (2Z)-3-(2-メチルフェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロパン酸の合成

工程2で得られた3-ヒドロキシ-3-(2-メチルフェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロピオン酸メチル (0. 4 g、0. 896 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、メタンスルフォニルクロリド (0. 2 mL、3. 32 mmol)、トリエチルアミン (0. 4 mL、2. 68 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として常法に従って処理し粗生成物を得た。得られた粗生成物をTHF (10 mL) に溶解し、DBU (50 mg) 加え室温で7時間攪拌し、溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒として常法に従って処理し粗生成物を得た。得られた粗生成物をTHF (10 mL) に溶解し、1N水酸化リチウム (1. 5 mL、1. 5 mmol) 加え室温で11時間攪拌した。溶媒を留去し得られた組成生物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0. 1% (v/v) 含有する水-アセトニトリル混合溶媒で溶出し、目的とするフラクションを凍結乾燥することにより、標題化合物 (66. 9 mg、収率 18%)を得た。

MS (ESI, m/z) 415(MH+)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30–2.10 (4H, m), 2.39 (3H, s), 3.18 (1H, br), 3.50 (1H, br), 4.10 (1H, br), 4.80 (1H, br), 5.72 (1H, br), 7.12–7.22 (2H, m), 7.50–7.68 (4H, m), 7.82–7.90 (3H, m).

実施例 486 2- ( { [ (2S) - 1- (フェニルスルホニル) - 2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ) - 2-プロペン酸の合成

工程 1 2- ( { [ (2S) - 1- (フェニルスルホニル) - 2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ) プロペン酸メチルの合成

DL-セリン-メチルエステル塩酸塩 (1. 56 g, 10 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、氷冷下、合成中間体 1 の工程 2 で得られた N- (フェニルスルフォニル) - L-プロリン (2. 55 g, 10 mmol)、W-SC·HCl (1. 92 g, 10 mmol)、HOBT (1. 53 g, 10 mmol)、トリエチルアミン (4. 18 mL, 30 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒として常法にしたがって処理をした。得られた粗生成物をジクロロメタン (21 mL) に溶解し、氷冷下メタンスルフォニルクロリド (0. 163 mL, 2. 10 mmol)、トリエチルアミン (0. 586 mL, 4. 20 mmol) を加え、0°Cで一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理をし、表題化合物を得た。このものは、精製操作を行うことなく次の反応に用いた。

工程 2 2- ( { [ (2S) - 1- (フェニルスルホニル) - 2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ) - 2-プロペン酸の合成

工程 1 で得られた 2- ( { [ (2S) - 1- (フェニルスルホニル) - 2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ) プロペン酸メチル (70 mg, 0. 21 mmol) を THF-水 (0. 4 mL, 1:1 v/v) に溶解し、氷冷下 1 N 水酸

化リチウム水溶液 (0.3 mL, 0.3 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌し、1N塩酸を滴下して、反応液をほぼ中性に調節した。溶媒を溜去し得られた組成生物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1% (v/v) 含有する水-アセトニトリル混合溶媒で溶出し、目的とするフラクションを凍結乾燥することにより、標題化合物 (40 mg、収率 57%) を得た。

MS (ESI, m/z) 323(M-H)-

H-NMR (CD3OD) δ 1.58-1.70 (1H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 3.24-3.33 (1H, m), 3.52-3.60 (1H, m), 4.24 (1H, dd), 5.92 (1H, s), 6.46 (1H, s), 7.60-7.87 (3H, m), 7.92 (2H, dd), 9.24 (1H, bs)

実施例 487 (2Z)-3-(4-メチルフェニル)-2-[(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニルアミノ-2-プロペン酸の合成

工程1 (2Z)-3-(4-メチルフェニル)-2-[(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニルアミノ-2-プロペン酸メチルの合成

実施例 486 の工程1で得られた 2-[(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニルアミノプロペン酸メチル (0.118 g, 0.304 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、p-ヨードトルエン (45 mg, 0.203 mmol)、酢酸パラジウム (6 mg, 0.025 mmol)、炭酸水素ナトリウム (35 mg, 0.406 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (70 mg, 0.25 mmol) 加え 80°C に加熱し、一晩攪拌した。溶媒を留去し、ジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理し粗生成物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し

表題化合物 (24.6 mg、収率 28%) を得た。

MS (ESI, m/z) 429(MH+)

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50–1.75 (1H, m), 1.83–2.05 (2H, m), 2.20–2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.15–3.25 (1H, m), 3.60–3.75 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.25 (1H, m), 7.22 (2H, d), 7.46 (1H, s), 7.56–7.72 (5H, m), 7.90 (2H, d), 8.30 (1H, br).

工程2 (2Z)-3-(4-メチルフェニル)-2-[{(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸 の合成

工程1で得られた (2Z)-3-(4-メチルフェニル)-2-[{(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸メチル (24.6 mg, 0.057 mmol) をTHF (0.1 mL) に溶解し、氷冷下 1 N 水酸化リチウム水溶液 (0.1 mL, 0.1 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温で 5 時間攪拌し、1 N 塩酸を滴下して、反応液をほぼ中性に調節した。溶媒を溜去し得られた組成生物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% (v/v) 含有する水-アセトニトリル混合溶媒で溶出し、目的とするフラクションを凍結乾燥することにより、標題化合物 (9.2 mg、収率 39%) を得た。

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60 (2H, m), 1.90 (1H, br), 2.25 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.20 (1H, br), 3.65 (1H, br), 4.30 (1H, m), 7.24 (2H, d), 7.54–7.72 (6H, m), 7.90 (2H, d), 8.38 (1H, s).

実施例488 (2Z)-3-(4-メトキシフェニル)-2-[{(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2

## -プロベン酸の合成

工程1 (2Z)-3-(4-メトキシフェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸メチルの合成

実施例487の工程1で得られた2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸メチル(0.129mg、0.33mmol)をDMF(5mL)に溶解し、4-ヨードアニソール(52mg、0.22mmol)、酢酸パラジウム(6mg、0.026mmol)、炭酸水素ナトリウム(37mg、0.44mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド(72mg、0.26mmol)加え80°Cに加熱し、一晩攪拌した。溶媒を留去し、ジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理し粗生成物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物(34mg、収率 35%)を得た。

MS (ESI, m/z) 445(MH+)

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-2.22 (4H, m), 3.56 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.15-4.20 (3H, m), 6.90-6.95 (2H, m), 7.20-7.96 (8H, m), 8.25 (1H, br).

工程2 (2Z)-3-(4-メトキシフェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1で得られた(2Z)-3-(4-メトキシフェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸メチル(34mg、0.076mmol)を出発原料とし、実施例487の工程2と同様の操作により表題化合物(3.5mg、収率 11%)を得た。

MS (ESI, m/z) 431(MH+)

実施例 489 (2Z)-3-(4-ニトロフェニル)-2-( { [(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロペン酸の合成

工程1 (2Z)-3-(4-ニトロフェニル)-2-( { [(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロペン酸メチルの合成

実施例487の工程1で得られた2-( { [(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロペン酸メチル(0.111g、0.286mmol)をDMF(5mL)に溶解し、4-ヨードニトロベンゼン(50mg、0.19mmol)、酢酸パラジウム(5mg、0.023mmol)、炭酸水素ナトリウム(32mg、0.38mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド(63mg、0.23mmol)加え60°Cに加熱し、6時間攪拌した。溶媒を留去し、ジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理し粗生成物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

工程2 (2Z)-3-(4-ニトロフェニル)-2-( { [(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロペン酸の合成

工程1で得られた(2Z)-3-(4-ニトロフェニル)-2-( { [(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロペン酸メチルを出発原料とし、実施例487の工程2と同様の操作により表題化合物(9.3mg、収率 11%)を得た。

MS (ESI, m/z) 446(MH+)

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.70 (2H, br), 1.90 (1H, br), 2.20 (1H, br), 3.20 (1H

, br), 3.70 (1H, br), 4.20 (1H, br), 7.58–7.75 (3H, m), 7.80 (2H, d), 7.91 (2H, d), 8.06 (1H, d), 8.27 (2H, d), 8.66 (1H, br).

実施例 490 (2Z)–3–(4–アセチルフェニル)–2–({[(2S)–1–(フェニルスルホニル)–2–ピロリジニル]カルボニル}アミノ)–2–プロペン酸の合成

工程1 (2Z)–3–(4–アセチルフェニル)–2–({[(2S)–1–(フェニルスルホニル)–2–ピロリジニル]カルボニル}アミノ)–2–プロペン酸メチルの合成

実施例 487 の工程 1 で得られた 2–({[(2S)–1–(フェニルスルホニル)–2–ピロリジニル]カルボニル}アミノ)–2–プロペン酸メチル (0.134 g、0.345 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、4–ヨードアセトフェノン (56 mg、0.227 mmol)、酢酸パラジウム (6 mg、0.027 mmol)、炭酸水素ナトリウム (38 mg、0.45 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (75 mg、0.27 mmol) 加え 60°C に加熱し、一晩攪拌した。溶媒を留去し、ジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理し粗生成物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

工程2 (2Z)–3–(4–アセチルフェニル)–2–({[(2S)–1–(フェニルスルホニル)–2–ピロリジニル]カルボニル}アミノ)–2–プロペン酸の合成

工程 1 で得られた (2Z)–3–(4–アセチルフェニル)–2–({[(2S)–1–(フェニルスルホニル)–2–ピロリジニル]カルボニル}アミノ)–2–プロペン酸メチル全量を出発原料とし、実施例 487 の工程 2 と同様の操作により表題化合物 (19.6 mg、収率 20%) を得た。

MS (ESI, m/z) 443(MH+)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.65 (2H, br), 1.90 (1H, br), 2.20 (1H, br), 2.61 (3H, s), 3.20 (1H, br), 3.65 (1H, br), 4.25 (1H, br), 7.57-7.64 (3H, m), 7.68 (1H, d), 7.74 (2H, d), 7.90 (2H, d), 7.98 (2H, d), 8.56 (1H, br).

実施例 491 (2Z)-3-(1-ナフチル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1 (2Z)-3-(1-ナフチル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸メチルの合成

実施例 487 の工程1で得られた 2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸メチル (0.106 g, 0.31 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、1-ヨードナフタレン (30  $\mu$ L, 0.21 mmol)、酢酸パラジウム (6 mg, 0.025 mmol)、炭酸水素ナトリウム (35 mg, 0.42 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (70 mg, 0.25 mmol) 加え 60°C に加熱し、一晩攪拌した。溶媒を留去し、ジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理し粗生成物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物 (47.9 mg, 収率 49%)を得た。

MS (ESI, m/z) 465(MH+)

工程2 (2Z)-3-(1-ナフチル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1で得られた (2Z)-3-(1-ナフチル)-2-( { [ (2S)-1-

-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロペン酸メチル(47.9mg、0.103mmol)を出発原料とし、実施例487の工程2と同様の操作により表題化合物(26.9mg、収率58%)を得た。

MS (ESI, m/z) 451(MH+)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (3H, m), 2.05 (1H, br), 3.08 (1H, br), 3.38 (1H, br), 4.15 (1H, br), 7.49-7.68 (7H, m), 7.75-7.82 (2H, m), 7.90 (2H, d), 8.02 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.50 (1H, br).

実施例492 (2Z)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-( {[(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロペン酸の合成

工程1 (2Z)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-( {[(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロペン酸メチルの合成

実施例487の工程1で得られた2-( {[(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロペン酸メチル(93.1mg、0.24mmol)をDMF(5mL)に溶解し、4-ヨードトリフルオロメチルベンゼン(27μL、0.18mmol)、酢酸パラジウム(5mg、0.022mmol)、炭酸水素ナトリウム(30mg、0.32mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド(61mg、0.22mmol)加え60°Cに加熱し、一晩攪拌した。溶媒を留去し、ジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理し粗生成物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物(13.2mg、収率15%)を得た。

MS (ESI, m/z) 483(MH+)

工程2 (2Z)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-( { [(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1で得られた (2Z)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-( { [(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸メチル 13.2 mg、0.027 mmol) を出発原料とし、実施例487の工程2と同様の操作により表題化合物 (11.8 mg、収率 93%)を得た。

MS (ESI, m/z) 469(MH+)

$\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$  1.70 (2H, m), 1.90 (1H, br), 2.20 (1H, br), 3.20 (1H, br), 3.70 (1H, br), 4.25 (1H, br), 7.56-7.80 (8H, m), 7.90 (2H, d), 8.56 (1H, br).

実施例493 (2Z)-3-(3-プロモフェニル)-2-( { [(2S)-1-(フェニルスルfonyl)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1 メチル (2Z)-3-(2-プロモフェニル)-2-( { [(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸メチルの合成

実施例487の工程1で得られた 2-( { [(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸メチル (0.338 mg、1 mmol) をDMF (4 mL) に溶解し、o-プロモヨードベンゼン (0.09 mL、0.667 mmol)、酢酸パラジウム (18 mg、0.08 mmol)、炭酸水素ナトリウム (0.17 g、2.0 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (0.22 g、0.8 mmol) 加え 60°C に加

熱し、一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒として常法に従って処理し粗生成物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトクラフィーで精製し表題化合物 (180 mg、収率 55%)を得た。

MS (ESI, m/z) 494(MH+)

工程2 (2Z)-3-(3-ブロモフェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロピオン酸の合成

工程1で得られた (2Z)-3-(3-ブロモフェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸メチル (180 mg, 0.365 mmol) を出発原料とし、実施例487の工程2と同様の操作により表題化合物 (57 mg、収率 33%)を得た。

MS (ESI, m/z) 480(MH+)

H-NMR (DMSO-d6) δ 1.50 (1H, br), 1.70-1.90 (3H, m), 3.15 (1H, br), 3.45 (H, br), 4.18 (1H, br), 7.26-7.40 (3H, m), 7.60-7.76 (4H, m), 7.80-7.88 (3H, m), 9.61 (1H, s).

実施例494 (2Z)-3-[3、5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1 (2Z)-3-(3、5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸メチルの合成

実施例487の工程1で得られた2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸メチル 10

. 338mg、1mmol) をDMF 4mLに溶解し、1-ヨード-3、5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.12mL、0.667mmol)、酢酸パラジウム(18mg、0.08mmol)、炭酸水素ナトリウム(0.17g、2.0mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド(0.22g、0.8mmol) 加え60°Cに加熱し、一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒として常法に従って処理し粗生成物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトクラフィーで精製し表題化合物(290mg、収率 79%)を得た。

MS (ESI, m/z) 551(MH+)

工程2 (2Z)-3-(3、5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-2-({[(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1で得られた(2Z)-3-(3、5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-2-({[(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸メチル(290mg、0.53mmol)を出発原料とし、実施例487の工程2と同様の操作により表題化合物(1.18mg、収率 42%)を得た。

MS (ESI, m/z) 535(MH-)

H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$  1.50 (1H, br), 1.80 (3H, m), 3.18 (1H, br), 3.45 (1H, br), 4.20 (1H, br), 7.44 (1H, s), 7.60-7.76 (3H, m), 7.86 (2H, d), 8.06 (1H, br), 8.27 (2H, br), 9.80 (1H, s).

実施例495 (2Z)-3-(4-アミノフェニル)-2-({[(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1 (2Z)-3-(4-アミノフェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ビロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸メチルの合成

実施例4 87の工程1で得られた2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ビロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸メチル(0.338mg、1mmol)をDMF(10mL)に溶解し、4-ヨードニトロベンゼン(167mg、0.67mmol)、酢酸パラジウム(18mg、0.08mmol)、炭酸水素ナトリウム(112mg、1.33mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド(222mg、0.8mmol)加え60°Cに加熱し、一晩攪拌した。溶媒を留去し、ジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理し粗生成物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた生成物をTHF(10mL)に溶解し塩化第一スズ(1.13g、5mmol)加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチル(10mL)、水(5mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液(10mL)加えろ過し、濾液の溶媒を溜去し得られた組成生物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%(v/v)含有する水-アセトニトリル混合溶媒で溶出し、目的とするフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物(54mg、収率 19%)を得た。

MS (ESI, m/z) 430(MH+)

工程2 (2Z)-3-(4-アミノフェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ビロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1で得られた(2Z)-3-(4-アミノフェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ビロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸メチル(13mg、0.03mmol)を出発原料とし、実施例

487の工程2と同様の操作により表題化合物(9.4mg、収率 77%)を得た。

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  1.20-1.75 (4H, m), 3.20 (1H, br), 3.70 (1H, br), 4.30 (1H, br), 6.69 (2H, d), 7.58-7.62 (5H, m), 7.90 (2H, d), 8.20 (1H, s).

実施例496 (2Z)-3-(4-(アセチルアミノ)フェニル)-2-( { [(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1 (2Z)-3-(4-(アセチルアミノ)フェニル)-2-( { [(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸メチルの合成

実施例495の工程1で得られた(2Z)-3-(4-アミノフェニル)-2-( { [(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸メチル(10mg、0.023mmol)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、アセチルクロリド(2 $\mu$ L、0.023mmol)、トリエチルアミン(6.5 $\mu$ L、0.046mmol)加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し表題化合物を粗生成物として得た。

工程2 (2Z)-3-(4-(アセチルアミノ)フェニル)-2-( { [(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1で得られた(2Z)-3-(4-(アセチルアミノ)フェニル)-2-( { [(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)-2-プロベン酸メチル全量を出発原料とし、実施例487の工程2と同様の操作により表題化合物(5.2mg、収率 49%)を得た。

MS (ESI, m/z) 458(MH+)

H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$  1.50 (1H, br), 1.78 (1H, br), 1.90 (2H, br), 2.04 (3H, s), 3.20 (1H, br), 3.50 (1H, br), 4.20 (1H, br), 7.28 (1H, s), 7.58-7.78 (7H, m), 7.90 (2H, d), 9.50 (1H, s), 10.10 (1H, s).

実施例497 (2Z)-3-(4-[ (エトキシカルボニル) アミノ]フェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1 (2Z)-3-(4-[ (エトキシカルボニル) アミノ]フェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸メチルの合成

実施例495の工程1で得られた (2Z)-3-(4-アミノフェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸メチル (10 mg、0.023 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、クロロギ酸エチル (2  $\mu$ L、0.023 mmol)、トリエチルアミン (6.5  $\mu$ L、0.046 mmol) 加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し表題化合物を粗生成物として得た。

工程2 (2Z)-3-(4-[ (エトキシカルボニル) アミノ]フェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1で得られた (2Z)-3-(4-[ (エトキシカルボニル) アミノ]フェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸メチル全量を出発原料とし、実施例487の工程2と同様の操作により表題化合物 (3.6 mg、収率 34%) を得た。

MS (ESI, m/z) 488(MH+)

H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$  1.24 (3H, t), 1.55 (1H, br), 1.75 (1H, br), 1.90 (2H, br), 3.18 (1H, br), 3.50 (1H, br), 4.13 (2H, q), 4.20 (1H, br), 7.28 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.60-7.78 (5H, m), 7.92 (2H, d), 9.50 (1H, s), 9.82 (1H, s).

実施例498 (2Z)-3-(4-[ (メチルスルホニル) アミノ]フェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1 (2Z)-3-(4-[ (メチルスルホニル) アミノ]フェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸メチルの合成

実施例495の工程1で得られた (2Z)-3-(4-アミノフェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸メチル (10mg、0.023mmol) をジクロロメタン (1mL) に溶解し、メタンスルフォニルクロリド (2 $\mu$ L、0.023mmol)、トリエチルアミン (6.5 $\mu$ L、0.046mmol) 加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し表題化合物を粗生成物として得た。

工程2 (2Z)-3-(4-[ (メチルスルホニル) アミノ]フェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1で得られた (2Z)-3-(4-[ (メチルスルホニル) アミノ]フェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸メチル全量を出発原料とし、実施例487の工程2と同様の操作により表題化合物 (3.3mg、収率 29%)を得た。

MS (ESI, m/z) 494(MH+)

H-NMR (DMSO-d6) δ 1.50 (1H, br), 1.74 (1H, br), 1.90 (2H, br), 3.03 (3H, s), 3.26 (1H, br), 3.50 (1H, br), 4.20 (1H, br), 7.21 (2H, d), 7.29 (1H, s), 7.62-7.80 (5H, m), 7.90 (2H, d), 9.50 (1H, s), 10.00 (1H, s).

実施例 499 (2Z)-3-(4-[ (フェニルアミノカルボニル) アミノ] フェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1 (2Z)-3-(4-[ (フェニルアミノカルボニル) アミノ] フェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸メチルの合成

実施例 495 の工程1で得られた (2Z)-3-(4-アミノフェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸メチル (10 mg、0.023 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、フェニルイソシアナート (4 mg、0.035 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し表題化合物を粗生成物として得た。

工程2 (2Z)-3-(4-[ (フェニルアミノカルボニル) アミノ] フェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸の合成

工程1で得られた (2Z)-3-(4-[ (フェニルアミノカルボニル) アミノ] フェニル)-2-( { [ (2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル] カルボニル} アミノ)-2-プロベン酸メチル全量を出発原料とし、実施例 487 の工程2と同様の操作により表題化合物 (3.8 mg、収率 31%)を得た。

MS (ESI, m/z) 535(MH+)

### 参考例

参考例 1 (2S)-3-フェニル-2-[(2S)-1-(フェニルスルホニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)プロピオン酸の合成

#### 工程 1 樹脂の調整

Wangレジン (1. 20 mmol/g, 830 mg, 1. 0 mmol) にFmoc-L-Phe-OH (770 mg, 2. 0 mmol)、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド (0. 27 mL, 1. 9 mmol)、ピリジン (0. 56 mL, 7. 0 mmol) のNMP (8 mL) 溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。続いて、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸 (2 mL)、ピリジン (2 mL)、NMP (2 mL) で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 2 Fmoc基除去

工程 1 で得られた樹脂全量に、20%ピベリジンのDMF溶液 (10 mL) を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程 3 アミド化反応

工程 2 で得られた樹脂全量に、NMP (8 mL)、Fmoc-L-Pro-OH (840 mg, 2. 5 mmol)、DIC (0. 63 mL, 4. 0 mmol)、HOEt (610 mg, 4. 0 mmol)、を順次加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をNMPで3回、ジクロロメタンで3回洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程4 Fmoc基除去

工程3で得られた樹脂全量に、20%ビペリジンのDMF溶液(10mL)を加えて1時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程5 スルホニル化

工程4で得られた樹脂全量に、ベンゼンホニルクロリド(0.64mL、5.0mmol)、2,6-ルチジン(2.3mL、20mmol)、NMP(8mL)を加えて16時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程6 脱樹脂

工程5で得られた樹脂全量を、5%の水を含有するトリフルオロ酢酸(8mL)で1時間処理し、樹脂をろ別した後、溶媒を溜去し得られた組成生物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%(V/V)含有する水-アセニト混合溶媒で溶出し、目的とするフラクションを凍結乾燥することにより、標題化合物(330mg、収率77%)を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 427

CHNO : C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

#### 合成中間体1 N-(フェニルスルフォニル)-L-プロリンの合成

##### 工程1 N-(フェニルスルフォニル)-L-プロリン メチルエステルの合成

L-プロリン メチルエステル 塩酸塩(16.8g、101mmol)、トリエチルアミン(35.3mL、253mmol)をジクロロメタン(666mL)に溶解し、氷冷下ベンゼンスルフォニルクロリド(12.9mL、101m mol)のジクロロメタン(334mL)溶液を滴下した。滴下終了後、氷冷下

1時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300mL)を加え反応を停止した。有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して粗生成物を得た。続いて酢酸エチルより再結晶を行ない、表題化合物(20.0g、収率74%)を得た。

#### 工程2 N-(フェニルスルフォニル)-L-プロリンの合成

工程1で得られたN-(フェニルスルフォニル)-L-プロリン メチルエステル(18.2g、67.6mmol)をメタノール-THF(340mL、1:1 v/v)に溶解し、氷冷下1N水酸化リチウム水溶液(81mL、81mmol)を滴下した。滴下終了後、氷冷下二時間攪拌し、1N塩酸を滴下して、反応液をほぼ中性に調節した。ジエチルエーテルで3回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して粗生成物を得た。続いてトルエンより再結晶を行ない、表題化合物(10.1g、収率59%)を得た。

#### 実施例500 コラーゲン固相化ビーズ惹起血小板凝集によるGPIa/IIa-コラーゲン結合阻害活性の測定

コラーゲン固相化ビーズ惹起血小板凝集の測定は、B.S.Coller (Blood, 74, 182-192, 1989) らによって報告された方法を参考に行った。B.S.CollerらはGPIa/IIaに対するモノクローナル抗体6F1が多血小板血漿(Platelet rich plasma; PRP)を用いたコラーゲン凝集を阻害せず、コラーゲン固相化ポリスチレンビーズによる血小板凝集を強く阻害することを報告している。同時にGPIIa/IIIaに対するモノクローナル抗体10E5もこのコラーゲン固相化ポリスチレンビーズによる血小板凝集を強く阻害することを報告している。また、血小板のコラーゲンへの粘着、凝集に関する受容体GPIb、GPVIに対する阻害、あるいは血小板の活性化を

阻害する物質によっても、このコラーゲン固相化ポリスチレンビーズによる血小板凝集は阻害されると考えられた。そこで、コラーゲン固相化ポリスチレンビーズによる血小板凝集を阻害し、他の血小板凝集惹起物質であるADP、コラーゲン（溶液）、リストセチンによる血小板凝集を阻害しない物質を、特異的にGPIa/Ia-コラーゲンの結合を阻害する物質であると判断できると考えた。

コラーゲン固相化ポリスチレンビーズは、直径4.5 $\mu$ mのポリスチレンビーズ（Polyscience社製）を使用し、30 $\mu$ g/mlのコラーゲン（Cellmatrix type I-C、新田ゼラチン社製）のTBS（Tris-buffered saline; 20mM Tris-HCl pH7.4、0.15M NaCl）溶液中、室温で約2時間転倒混和することによりコラーゲンの固相化を行った。0.1% BSA（bovine serum albumin）/0.85% NaCl溶液で洗浄後、2% BSA/0.85% NaCl中でブロッキングを行った後、さらに0.1% BSA/0.85% NaCl溶液で十分洗浄した後、1~2  $\times$  10<sup>8</sup> beads/mlの濃度になるように調製した。

ヒト多血小板血漿（PRP）の調製は、健康なボランティアによって提供された血液を、1/10容の3.8%クエン酸三ナトリウムを加えることによって抗凝固処理を行った後、1000rpm、15分の遠心分離を行い、上清を採取することによって行った。貧血小板血漿（Platelet-poor plasma; PPP）の調製は上記PRPを採取した血液をさらに2300rpm、15分の遠心分離を行い、上清を採取することによっておこなった。

コラーゲン固相化ビーズ惹起血小板凝集に対する被検物質の阻害活性の測定は、終濃度2mMのMgCl<sub>2</sub>および被検物質を添加したPRPをHematracer 801（ニ光バイオサイエンス社製）にセットし、37°Cで2分間攪拌した後、上述したコラーゲン固相化ビーズの懸濁液をPRPの1/9容量添加し、光の透過率の変化を測定した。被検物質の阻害活性（凝集阻害率）は、ビーズ添加直後の光の透過率を0%、PPPの透過率を100%として凝集率を凝集曲線として記録し、ビーズ添加1分後から10分後までの凝集曲線の面積値を計算し、さらに下記式を用いて計算した。GPIaに

に対するモノクローナル抗体A2-II10（アップステートバイオテクノロジー社製）の数点の異なる濃度における凝集阻害率を測定し、IC50値を計算したところ、2.9 $\mu$ g/mlであった。

凝集阻害率(%)=被検物質の面積値／コントロールの面積値 X 100

また、ADP（終濃度10 $\mu$ M、エムシーメディカル社製）、コラーゲン（溶液）（終濃度10 $\mu$ g/ml、ホルム社製）、リストセチン（終濃度1.2mg/ml、シグマ社製）惹起血小板凝集に対する被検物質の阻害活性は、同様に被検物質を添加したPRPをHematracer 801（ニ光バイオサイエンス社製）にセットし、37°Cで2分間攪拌した後、各凝集惹起物質の10倍濃度の溶液をPRPの1/9容量添加し、光の透過率の変化を測定した。被検物質の阻害活性（凝集阻害率）は、凝集惹起物質添加直前の光の透過率を0%、PPPの透過率を100%として凝集率を凝集曲線として記録し、凝集惹起物質添加8分後までの最大凝集率を記録し、さらに下記式を用いて計算した。GPIaに対するモノクローナル抗体A2-II10（アップステートバイオテクノロジー社製）は上記いずれの血小板凝集に対して阻害活性を示さなかった。

凝集阻害率(%)=被検物質の最大凝集率／コントロールの最大凝集率 X 100

ADP、コラーゲン（溶液）、リストセチンによって惹起される血小板凝集を阻害しないことから、本物質がGPIIb/IIIaとフィブリノーゲンの結合、GPIb/IXとフォンビルブランド因子の結合、血小板の活性化カスケードを阻害するものでないことは明らかであり、GPIa/IIaとコラーゲンとの結合を阻害するものであるといえる。

## 実施例 501 各種血小板凝集に対する化合物の阻害活性の測定

合成した化合物について、合成中間体1に示したコラーゲン固相化ビーズ惹起血小板凝集に対する阻害活性を、数点の異なる濃度において測定し、それぞれの化合物についてIC50値を計算した。表17に各化合物のIC50値を示した。

表17

化合物	IC50(μM)
実施例 5 の化合物	73.2
実施例 12 の化合物	73.9
実施例 42 の化合物	97.1
実施例 45 の化合物	10.3
実施例 50 の化合物	7.7
実施例 82 の化合物	17.1
実施例 84 の化合物	28.4
実施例 113 の化合物	8.0
実施例 118 の化合物	8.9
実施例 141 の化合物	7.5
実施例 150 の化合物	17.4
実施例 179 の化合物	5.2
実施例 181 の化合物	30.2
実施例 183 の化合物	2.0
実施例 189 の化合物	134
実施例 202 の化合物	9.9
実施例 205 の化合物	2.9
実施例 206 の化合物	7.1

実施例 208 の化合物	13.7
実施例 209 の化合物	6.6
実施例 232 の化合物	6.2
実施例 266 の化合物	20.1
実施例 322 の化合物	15.9
実施例 333 の化合物	14.0
実施例 462 の化合物	34.2
実施例 466 の化合物	108
実施例 467 の化合物	37.2
実施例 468 の化合物	61.9
実施例 478 の化合物	96.5
実施例 483 の化合物	244
実施例 488 の化合物	429
実施例 489 の化合物	209
実施例 490 の化合物	95.5
実施例 498 の化合物	34.2

またそれぞれの化合物について、ADP、コラーゲン（溶液）、リストセチン惹起血小板凝集に対する阻害活性を測定したが、いずれの化合物もこれらの化合物に対して阻害活性を示さず、GPIa/IIa-コラーゲン結合を特異的に阻害する物質であることを確認した。

#### 実施例 502 高ずり応力惹起血小板粘着阻害活性の測定

ずり応力惹起血小板粘着阻害活性の測定はKageyamaらの報告した方法を用いて行った（S. Kageyama et al., Br. J. Pharmacol., 122, 165-171, 1997）。エ

タノール洗浄した丸型カバーグラスMatunami Micro Cover Glass (直径22mm、厚さ0.21~0.23μm)に、ウシペプシン可溶化コラーゲン (cellmatrix type I-C collagen:新田ゼラチン) の50mM酢酸溶液 (20μg/ml) を加え、4°Cにおいて終夜固相化した。使用前にコラーゲンを固相化したカバーグラスは1時間37°Cに静置した後、室温においてUVランプ下で20分間静置後、PBS(-)で2回洗浄したものを使用した。

健康なボランティアにより提供されたものを用いて、採取した血液にPPACK (C ALBIOCHEM 520222) 100μMを加え、実験に使用した。

コーンプレート型粘度系の底面に上記のコラーゲン固相化カバーグラスをはめ、1mlの上記血液を加えて250rpm (ずり速度 $\gamma$ =1500/sec) 、ずり応力が3.5~4.5 Paになるように粘度系の間隙を調整して10分間回転させた後、停止しカバーグラスを取り外した。

カバーグラスの染色は、PBSで洗浄し風乾後100%メタノールで1時間以上固定した。HEPES bufferで1回洗浄した後、May Grunwald (Diagnostica MERCK, 1.0142 4.0500) と3.3mM Soerensen buffer (1.58mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、1.75mM Na<sub>2</sub>HP0<sub>4</sub> (pH6.9) ) を1:1で混合した溶液を600μl加え5分室温静置した。さらにギムザ染色液 (Giemsa (Diagnostica MERCK, 1.09204.0500) とSoerensen bufferの3:11の混合液を加えて30~60分室温に静置した。その後Soerensen bufferにて3回洗浄した後、室温で乾燥させた。

血小板粘着は、400倍の顕微鏡観察像を測定し、血小板で覆われた面積の割合を計算した。

本アッセイ系を用いて抗GPIa抗体A2IIE10(Upstate Biotechnology社製)および実施例205に記載の化合物の阻害活性を測定したところ、抗GPIa抗体A2IIE10、実施例205記載の化合物はそれぞれIC50=1.8μg/ml、4.2μMで血小板粘着を阻害した。

実施例 503 ラットarterio arterialシャントモデルにおける抗血栓作用評価  
シャント作製

長さ 5cmのガラスキャビラリー(Clay Adams社製MICROPET 50 $\mu$ l、内径0.93mm、外径1.37mm)をエタノールにより洗浄し、風乾させた。次いで50mM酢酸に溶解したPorcine type IIA collagen 20 $\mu$ g/ml(生物化学研究所製)でガラスキャビラリー内を浸し、UV照射を1時間行った。次いでガラスキャビラリー内をPBSで2回洗浄し、ガラスキャビラリーはPBS中で保管した。コラーゲンコートしたガラスキャビラリーの両端に、長さ8.5cmのシリコンチューブ(DOW CORNING社製シラスコン、サイズ 1.0-1.5mm)を接続し、その両端に長さ 6cmのポリエチレンチューブ(INTRAMEDIC社製PE60)を接続し、シャントを作製した。シャント内は生理食塩水で浸しておいた。

化合物の抗血栓活性評価

SD(IGS)系ラット(日本チャールズリバー社、雄、350-450g)にペントバルビタール(50mg/kg)を腹腔内投与し、麻酔した。左総頸動脈と右総頸動脈を剥離し、気管にカニューレを挿入した。左総頸動脈の血流をクレンメルで停止し、先に作製したシャントを左総頸動脈の末梢方向に向けて挿入した。次いで右総頸動脈の血流をクレンメルで停止し、先に左総頸動脈に挿入したシャントの反対側を右総頸動脈の心臓方向に向けて挿入した。次いで挿入したシャントのシリコンチューブの部分に血流プローブ(CBI社製、ソフトカフプローブ、サイズ1.0mm)を装着した。次いで尾静脈より生理食塩水、あるいは生理食塩水に溶解した実施例205記載の化合物を、ヘパリン100U/kg(ノボヘパリン注 1000(ノボ・ノルディスク A/S)とともに投与した。1分後、左総頸動脈、右総頸動脈の順にクレンメルを外し、シャント内に血液を灌流させ、ドップラー血流計(CRYSTAL BIOTEC H社製)にて血流を測定した。血液灌流から血流停止までの時間を測定した。な

お、30分以上血流停止しない場合は血流停止時間を30分とした。生理食塩水(saline)および実施例205記載の化合物の血流停止時間を表18に示す。実施例205記載の化合物は用量依存的に血流停止時間を延長し、その作用は表18に示したように、10mg/kgから有意な延長を示した。

表18

	Saline	実施例205記載の化合物			
		3mg/kg	10mg/kg	30mg/kg	100mg/kg
血流停止時間(sec)	638.0	801.3	1281.6	1273.4	1627.3
SD	139.7	268.2	488.5	492.2	192.0
SE	62.5	134.1	218.5	220.1	96.0

\*全てヘパリン100U/kg併用

#### 実施例504 化合物の血中半減期の測定

化合物は生理食塩水に3mg/mlあるいは10mg/mlになるように溶解した。SD(IGS)系ラット(雄、450-500g)の尾静脈に、麻酔下で化合物の水溶液を1ml/kgとなるように投与し、1、5、15、30、60、90分後に経時的に頸静脈よりクエン酸採血(採血量500μl、3.8%クエン酸三ナトリウム水溶液を10%になるように添加)を行った。採血した血液は4°C、3000rpmで遠心分離して上清を血漿として取り、血漿100μl、蒸留水100μl、アセトニトリル600μlを混和した後、室温、15000rpmで遠心分離して上清を除蛋白質溶液として採取した。除蛋白質溶液は減圧下で濃縮乾固した後、適当な溶液に溶解し、逆相カラムを用いたHPLCを用いて化合物を検出した。同様に化合物非投与のラット血漿100μl、化合物を既定量溶解した水溶液100μl、アセトニトリル600μlを、上記と同様に除蛋白質処理、濃縮乾固、適当な溶液に溶解したものを標品として同様にHPLC分析し、その検量線と、検

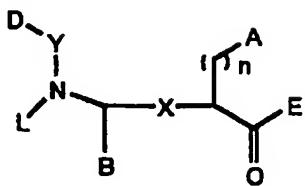
出した化合物のピーク面積を比較することにより血中の化合物濃度を算出した。また、血中半減期 (T<sub>1/2</sub> (hr)) の計算は、投与30分後と90分後血中化合物濃度の差より算出した。算出した血中半減期 (T<sub>1/2</sub> (hr)) の値は、表19に示した通りである。実施例463記載の化合物および実施例483記載の化合物は、参考例1に比べ、血中半減期 (T<sub>1/2</sub> (hr)) を有意に延長し、その効果は表19より明らかである。

表19

化合物	血中濃度半減期 (hr)
実施例463の化合物	0.5
実施例483の化合物	0.4
参考例1の化合物	0.2

## 請求の範囲

1. 下記一般式（1）で示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



(1)

〔式中、nは0から2の整数を表し、

Xは $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^1-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1-$ のいずれかを表し、

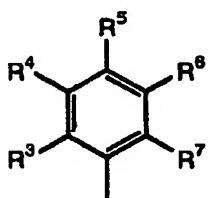
ここで、 $\text{R}^1$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、メルカプト低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、

Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{SO}_2-$

のいずれかを表し、

ここで、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、

A及びDはそれぞれ同じでも異なっていても良く、下記一般式（2）で表される基、アリール基、ヘテロアリール基を表し、



(2)

（式中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>はそれぞれ同じでも異なっていても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、置換または無置換アミノ低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイ

ル基、低級ハロゲノアルカノイル基、アロイル基、ヘテロアロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフォニル基、ハロゲノアルキルスルフォニル基、アリールチオ基、アリールスルフォニル基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリールスルフォニル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表す。)

Bは置換または無置換のアミノ低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、

Lは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでいても良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでいても良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、メルカブト低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシリ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、

Eは水酸基、低級アルコキシ基、置換または無置換のアミノ基、ヒドロキシリアミノ基のいずれかを表す。】

2. 一般式（1）中、

Xが $-C(=O)NR^1-$ 、 $-C(=S)NR^1-$ 、 $-CH_2NR^1-$ のいずれかで表される基、

Yが $-CH_2-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^1C(=O)-$ 、 $-NR^1C(=S)-$ のいずれかで表される基である請求項1記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

3. 一般式（1）中、nが1の整数であり、

Xが $-C(=O)NH-$ で表される基、

Yが $-SO_2-$ で表される基、

Aが下記一般式（3）で表される基、ナフチル基、インドール基、ピリジル基のいずれかで表される基、



(3)

（式中R<sup>8</sup>は水素原子、水酸基、置換または無置換アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかを表し、R<sup>9</sup>は水素原子、ハロゲン原子のいずれかを表す。）

Lが水素原子、

Dが下記一般式（4）で表される基、ナフチル基、チエニル基のいずれかの基



(4)

（式中R<sup>10</sup>は水素原子、低級アルキル基、ニトロ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子のいずれかを表し、R<sup>11</sup>は水素原子、低級アルコキシ基のいずれかを表す。）

Eが水酸基である請求項1記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容し  
うる塩。

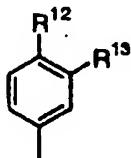
4. 一般式（1）中、

nが1の整数であり、

Xが $-C(=O)NH-$ で表される基、

Yが $-SO_2-$ で表される基、

Aが下記一般式（5）で表される基、インドール基のいずれかの基、



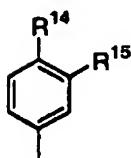
(5)

（式中 $R^{12}$ は水素原子、水酸基、無置換アミノ基、アセチルアミノ基、ニトロ基、臭素原子のいずれかを表し、 $R^{13}$ は水素原子、塩素原子のいずれかを表す。）

Bがアミノブチル基、カルバモイルプロピル基のいずれかの基、

Lが水素原子、

Dが下記一般式（6）で表される基、ナフチル基、チエニル基のいずれかの基

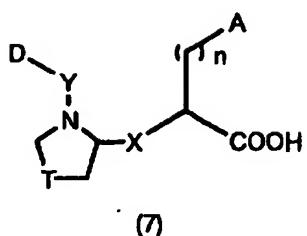


(6)

（式中 $R^{14}$ は水素原子、ニトロ基、アセチルアミノ基、メトキシ基のいずれかを表し、 $R^{15}$ は水素原子、メトキシ基のいずれかを表す。）

Eが水酸基である請求項1記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

5. 下記一般式（7）で示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



[式中、nは0又は1の整数を表し、

Xは $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^1-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1-$ のいずれかを表し（式中、 $\text{R}^1$ は請求項1において定義したのと同じである）、

Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ のいずれかを表し（式中、 $\text{R}^2$ は請求項1において定義したのと同じである）、

A及びDはそれぞれ同じでも異なっていても良く、一般式（2）で表される基、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかの基を表し、

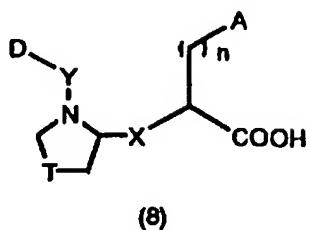
Tは酸素原子、硫黄原子、炭素原子、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{S}\text{O}_2-$ で表される基のいずれかの基を表す。]

#### 6. 一般式（7）中

Aが一般式（3）で表される基、ナフチル基、インドール基、ピリジル基のいずれかで表される基、

Dが一般式（4）で表される基、ナフチル基、チエニル基のいずれかの基である請求項5記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

7. 下記一般式（8）で示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



[式中、nは0から1の整数を表し、

Xは $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^1-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1-$ のいずれかを表し（式中、 $\text{R}^1$ は請求項1において定義したのと同じである）、

Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{S})-$ のいずれかを表し（式中、 $\text{R}^2$ は請求項1において定義したのと同じである）、

A及びDはそれぞれ同じでも異なっていても良く、一般式（2）で表される基、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかを表し、

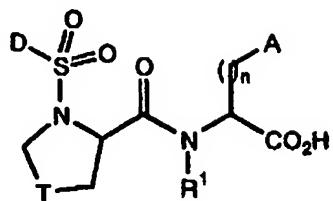
Tは酸素原子、硫黄原子、炭素原子、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{S}\text{O}_2-$ で表される基のいずれかを表す。]

#### 8. 一般式（8）中

Aが一般式（3）で表される基、ナフチル基、インドール基、ピリジル基のいずれかの基、

Dが一般式（4）で表される基、ナフチル基、チエニル基のいずれかの基である請求項7記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

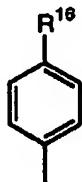
9. 下記一般式（9）で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩。



(9)

[式中、nは0または1の整数を表し、

Aは下記一般式（10）で示される基、イミダゾール基、ナフチル基、チエニル基、ベンジル基、3, 4-ジクロロフェニル基のいずれかを表し、

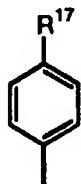


(10)

（式中R<sup>16</sup>は水素原子、水酸基、アミノ基、アセチルアミノ基、ニトロ基、臭素原子、低級アルキル基、フェニル基のいずれかを表す。）

R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、メルカブト低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、

Dは下記一般式（11）で示される基、ナフチル基、チエニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基のいずれかを表し、



(11)

（式中R<sup>17</sup>は水素原子、ニトロ基、アセチルアミノ基、フェニル基、臭素原子、低級アルキル基のいずれかを表す。）

Tは酸素原子、硫黄原子、炭素原子、-CH(OH)-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-SO-、-S<sub>0</sub>-で表される基のいずれかを表わす。】

但し、以下の化合物；N-（フェニルスルfonyl）-L-プロリル-3-（2-ナフチル）-L-アラニン、N- {4- { (4R)-3- [ (3, 4-ジメトキシフェニル) スルfonyl] -1, 3-チアゾリジニル} カルボニル} -3-（2-ナフチル）-L-アラニン、N-（2-チエニルスルfonyl）-L-プロリル-L-フェニルアラニン、N- [ (3, 4-ジメトキシフェニル) スルfonyl] -L-プロリル-L-フェニルアラニン、N- { [4- (アセトアミノ) フェニル] スルfonyl} -L-プロリル-L-フェニルアラニン、N- [ (4-ニトロフェニル) スルfonyl] -L-プロリル-L-フェニルアラニン、N- [ (4-t-ブチルフェニル) スルfonyl] -L-プロリル-L-フェニルアラニン、N- (2-ナフタレンスルfonyl) -L-プロリル-L-フェニルアラニン、N- (フェニルスルfonyl) -L-プロリル-L-フェニルアラニンを除く。

10. 一般式（9）中、

nは1の整数を表し、

R<sup>1</sup> が水素原子、

Tが硫黄原子、炭素原子、-CH(OH)-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-で表される基のいずれかの基である請求項9記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

11. 一般式(9)中、

nが1の整数を表し、

Aが一般式(10)で表される基、イミダゾール基のいずれかの基であり、

ここで、一般式(10)中においてR<sup>16</sup>は水素原子、水酸基、アミノ基、アセチルアミノ基、ニトロ基、臭素原子のいずれかの基であり、

R<sup>1</sup> が水素原子であり、

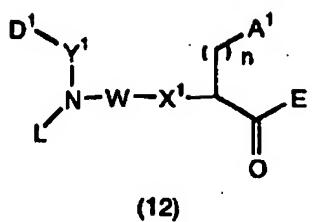
Tが硫黄原子、炭素原子、-CH(OH)-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-で表される基のいずれかの基であり、

Dが一般式(11)で示される基、ナフチル基、チエニル基、3,4-ジメトキシフェニル基のいずれかの基で表され、

ここで、一般式(11)中においてR<sup>17</sup>が水素原子、ニトロ基、アセチルアミノ基のいずれかの基である請求項9記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

12. 請求項1から請求項11のいずれか1項記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

13. 下記一般式(12)で示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする抗血小板剤。



[式中、nは0から2の整数を表し、mは0から2の整数を表し、

$X^1$ は分子間結合、 $-O-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-NR^{1,8}-$ 、 $-CH_2NR^{1,8}-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{1,8}-$ 、 $-NR^{1,8}C(=O)NR^{1,9}-$ 、 $-C(=S)NR^{1,8}-$ 、 $-NR^{1,8}C(=S)NR^{1,9}-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{1,8}-$ のいずれかを表し、

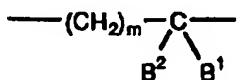
ここで、 $R^{1,8}$ 、 $R^{1,9}$ はそれぞれ同じでも異なっていても良く、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換され低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、メルカブト低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、

$Y^1$ は分子間結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-NR^{2,0}C(=O)-$ 、 $-NR^{2,0}C(=S)-$ 、 $-SO_2-$ のいずれかを表し、

ここで、 $R^{2,0}$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換さ

れた低級アルキル基のいずれかを表し、

Wは下記一般式 (a) で表される基であるか又はフェニレン基であり、



(a)

ここで、mは0～2の整数であり、

$\text{A}^1$ は一般式 (2) で表される基、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基を表し、

$\text{B}^1$ 及び $\text{B}^2$ はそれぞれ同じでも異なっていても良く、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでいても良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでいても良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基（該アリール基は、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基から選ばれるいずれかの基により置換されていてもよい）、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、メルカブト低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、また、 $\text{B}^1$ 及び $\text{B}^2$ は結合して環を形成しても良く、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいても良く、

Lは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール

基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、メルカブト低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、また、B' 及びLは結合して環を形成しても良く、場合により、環中に 1 または 2 個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいても良く、或いは、該環が、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換または無置換のアミノ基から選ばれるいずれかの基により置換してもよく、

D' は一般式（2）で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基を表し、

Eは水酸基、低級アルコキシ基、置換または無置換のアミノ基、ヒドロキシルアミノ基のいずれかを表す。】

14. 一般式（12）中、

nが1の整数であり、

Wが、mが0である一般式(a)で表される基であり、

X<sup>1</sup>が-CH<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>-、-C(=O)NR<sup>18</sup>-、-C(=S)NR<sup>18</sup>-のいずれかを表わし、

ここでR<sup>18</sup>は、水素原子、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表わし、

Y<sup>1</sup>が-CH<sub>2</sub>-、-NR<sup>20</sup>C(=O)-、-NR<sup>20</sup>C(=S)-、-SO<sub>2</sub>-のいずれかを表される基であり（R<sup>20</sup>は請求項13で定義したとおりである）、

A<sup>1</sup>が一般式(2)で表される基、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかを表し、

B<sup>1</sup>が低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでいても良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、

B<sup>2</sup>が水素原子であるか、又はB<sup>1</sup>と結合して環を形成し、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでおり、

Lが水素原子、低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかの基、または、B<sup>1</sup>及びLは結合して環を形成していて、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいても良く、或いは、該環が、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換または無置換のアミノ基から選ばれるいずれかの基により置換されていても良く、

$D^1$  が一般式 (2) で表される基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、

一般式 (2) において  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、置換または無置換のカルバモイル基のいずれかの基を表し

$E$  が水酸基である請求項 1 3 記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分とする抗血小板剤。

15.  $A$  が一般式 (2) で表される基である請求項 1 3 又は 1 4 記載の抗血小板剤。

16.  $R^3$ ～ $R^7$  が、水素原子、アリール基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基のいずれかである請求項 1 5 記載の抗血小板剤。

17.  $B^1$  又は  $B^2$  のいずれか一方が水素原子であり、他方が、低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基（該アリール基は置換されていても良い）、低級アルコキカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、環状アルキル基で置換された低級アルキル基のいずれか、又は、 $L$  と結合して環を形成し、場合により環中に 1 または 2 個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでおり、或いは、該環が、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換又は無置換アミノ基のいずれかで置換されている請求項 1 3～1 6 のいずれか 1 項記載の抗血小板剤。

18. 請求項 1 から 1 1 のいずれか 1 項記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分とする抗血小板剤。

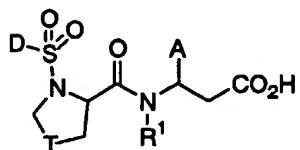
19. 請求項 1 3 から 1 8 のいずれか 1 項記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分とする心筋梗塞、狭心症、急性冠性症候群、末梢

動脈閉塞症、深部静脈血栓症、脳梗塞、脳卒中、肺塞栓症のいずれかに対する治療薬または予防剤。

20. 請求項13から18のいずれか1項記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする $\alpha 2\beta 1$ インテグリン阻害剤。

21. 請求項13から18のいずれか1項記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするGPIa/IIa—コラーゲン結合阻害剤。

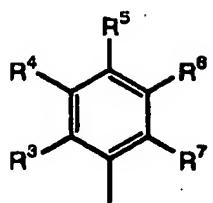
22. 下記一般式(13)で示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



(13)

[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、メルカブト低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、

A及びDはそれぞれ同じでも異なっていても良く、下記一般式(2)で表される基、アリール基、ヘテロアリール基を表し、



(2)

(式中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>はそれぞれ同じでも異なっていても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、置換または無置換アミノ低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アジド基、置換または無置換アミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、低級ハロゲノアルカノイル基、アロイル基、ヘテロアロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフォニル基、ハロゲノアルキルスルfonyl基、アリールチオ基、アリールスルfonyl基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリールスルfonyl基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表す。）

Tは酸素原子、硫黄原子、炭素原子、-CH(OH)-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-SO-、-S-<sub>2</sub>、-O<sub>2</sub>-で表される基のいずれかを表す。]

23. 一般式 (13) 中、

$R^1$ が水素原子、

$A$ が下記一般式 (3) で表される基、ナフチル基、インドール基、ピリジル基のいずれかで表される基、



(3)

(式中  $R^8$  及び  $R^9$  は同じでも異なっていても良く、水素原子、水酸基、置換または無置換アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール置換低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、アロイル基、アジド基、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかを表す。)

$D$ が下記一般式 (4) で表される基、ナフチル基、チエニル基のいずれかの基



(4)

(式中  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は同じでも異なっていても良く、水素原子、低級アルキル基、ニトロ基、低級アシルアミノ基、アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子のいずれかを表す。)

Tが硫黄原子、炭素原子、-CH(OH)-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-で表される基のいずれかの基である請求項22記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

24. 一般式(13)中、

R<sup>1</sup>が水素原子、

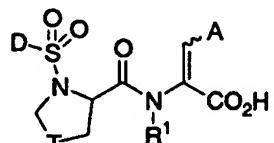
Aが請求項23記載の一般式(3)で表される基、ナフチル基のいずれかで表される基、

ここで、一般式(3)中R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は同じでも異なっていても良く、水素原子、置換または無置換アミノ基、アセトアミド基、ベンズアミド基、エトキシカルボニルアミノ基、フェニルアミノカルボニルアミノ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フェニル基のいずれかを表し、

Dがフェニル基、

Tが炭素原子である請求項22記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

25. 下記一般式(14)で示されるカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

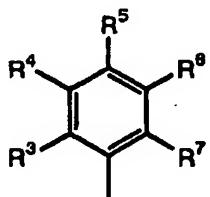


(14)

[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置

換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、メルカブト低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表し、

A及びDはそれぞれ同じでも異なっていても良く、下記一般式(2)で表される基、アリール基、ヘテロアリール基を表し、



(2)

(式中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>はそれぞれ同じでも異なっていても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、置換または無置換アミノ低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アジド基、置換または無置換アミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシル基

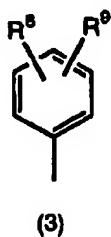
、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、低級ハロゲノアルカノイル基、アロイル基、ヘテロアロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルfonyl基、ハロゲノアルキルスルfonyl基、アリールチオ基、アリールスルfonyl基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリールスルfonyl基、置換または無置換のカルバモイル低級アルキル基のいずれかを表す。)

Tは酸素原子、硫黄原子、炭素原子、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{S}\text{O}_2-$ で表される基のいずれかを表す。]

26. 一般式(14)中、

$\text{R}^1$ が水素原子、

Aが下記一般式(3)で表される基、ナフチル基、インドール基、ピリジル基のいずれかで表される基、



(式中 $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^9$ は同じでも異なっていても良く、水素原子、水酸基、置換または無置換アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、アロイル基、アジド基、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかを表す。)

Dが下記一般式(4)で表される基、ナフチル基、チエニル基のいずれかの基



(4)

(式中R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は同じでも異なっていても良く、水素原子、低級アルキル基、ニトロ基、低級アシリルアミノ基、アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子のいずれかを表す。)

Tが硫黄原子、炭素原子、-CH(OH)-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-で表される基のいずれかの基である請求項25記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

27. 一般式(14)中、

R<sup>1</sup>が水素原子、

Aが請求項26記載の一般式(3)で表される基、ナフチル基のいずれかで表される基、

ここで、一般式(3)中R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は同じでも異なっていても良く、水素原子、アミノ基、アセトアミド基、ベンズアミド基、エトキシカルボニルアミノ基、フェニルアミノカルボニルアミノ基、ニトロ基、アジド基、ハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フェニル基のいずれかを表し、

Dがフェニル基、

Tが炭素原子である請求項25記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

28. 請求項22から27のいずれか1項記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

29. 請求項22から27のいずれか1項記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする抗血小板剤。

30. 請求項22から27のいずれか1項記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする心筋梗塞、狭心症、急性冠性症候群、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、脳梗塞、脳卒中、肺塞栓症のいずれかに対する治療薬または予防薬。

31. 請求項22から27のいずれか1項記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする $\alpha$ 2 $\beta$ 1インテグリン阻害剤。

32. 請求項22から27のいずれか1項記載のカルボン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするGPIa/IIa-コラーゲン結合阻害剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07250

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' C07D207/16, A61K31/40, 38/05, A61P7/02, 9/10, 9/00, 11/00, 43/00, C07K5/078, 5/062, 5/065, 5/068

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C07D207/16, A61K31/40, 38/05, C07K5/078, 5/062, 5/065, 5/068

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Gaertner, H.; WATANABE, T.; Sinisterra, J.V.; Puigserver, A., Peptide synthesis catalyzed by modified .alpha.-chymotrypsin in low-water organic media, J. Org. Chem. (1991), 56(9), 3149-53, table II	1
X	OKA, Tatsushi; MORIHARA, Kazuyuki, Trypsin as a catalyst for peptide synthesis, J. Biochem. (Tokyo) (1977), 82(4), 1055-62, table III	1
X	Hellio, Florence; Gueguen, Paul; Morgat, Jean Louis, Peptide enzymic microsynthesis, using carboxypeptidase Y as the catalyst: application to stepwise synthesis of Leu-enkephalin, Biochemie (1988), 70 (6), 791-802, tables II, III	1

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

"A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 23 August, 2002 (23.08.02)	Date of mailing of the international search report 10 September, 2002 (10.09.02)
---	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07250

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HAGIWARA, Daijiro; MIYAKE, Hiroshi; MURANO, Kenji; MORIMOTO, Hiroshi; MURAI, Masako; FUJII, Takashi; NAKANISHI, Isao; MATSUO, Masaaki, Studies on neurokinin antagonists. 3. Design and structure-activity relationships of new branched tripeptides N.alpha.- (substituted L-aspartyl, L-ornithyl, or L-lysyl)-N-methyl-N-(phenylmethyl)-L-phenylalaninamides as substance P antagonists, J. Med. Chem. (1993), 36(16), 2266-78, Schemes III, IV	1,12
X	JP 7-501786 A (Sandoz Ltd.), 23 February, 1995 (23.02.95), Example 74 & WO 93/01166 A	1,12
X	JP 62-126197 A (Nitto Boseki Co., Ltd.), 08 June, 1987 (08.06.87), Claims; example 2 & EP 224254 A	1-3
X	JP 1-117900 A (Nitto Boseki Co., Ltd.), 10 May, 1989 (10.05.89), Claims; table 1 & EP 313969 A	1-4,12
X	WO 99/43709 A (The Regents of University of California), 09 February, 1999 (09.02.99), Example 4 & US 6228840 A	1,12
X	JP 2-42047 A (Pfizer Inc.), 13 February, 1990 (13.02.90), Claims; examples 18, 57. 94 & EP 343911 A	1,12
X	WO 00/43415 A (Elan Pharmaceuticals, Inc.), 27 July, 2000 (27.07.00), Pages 5, 33 & EP 1150997 A	5,6,12
X	WO 99/06436 A (Athena Neurosciences, Inc., American Home Products Corp.), 11 February, 1999 (11.02.99), Pages 5, 14 & EP 1001975 A	5,6,12
X	JP 2-275886 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 09 November, 1990 (09.11.90), Referential example 6 & EP 376724 A	5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07250

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 52-83545 A (Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), 12 July, 1977 (12.07.77), Page 3 (Family: none)	7, 8
X	WO 99/06432 A (Athena Neurosciences, Inc., American Home Products Corp.), 11 February, 1999 (11.02.99), Pages 5, 16 & EP 1001971 A	25-28
P, X	WO 01/54690 A (Biogen, Inc.), 02 August, 2001 (02.08.01), Claims; pages 18, 20 & EP 1001971 A	9-12
X A	JP 8-505860 A (Kasera AG.), 25 June, 1996 (25.06.96), Claims & EP 680468 A	13-21 9-12, 22-24, 29-32
X A	JP 5-500954 A (Rhône-Poulenc Lowler International (Holdings) Inc.), 25 February, 1993 (25.02.93), Claims & US 4952562 A	13-21 9-12, 22-24, 29-32

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/07250

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: 1-32  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
(See extra sheet)
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

It cannot be said that the chemical structures of the compounds of claims 1-32 and those of the compounds serving as the active ingredient of the medicines claimed have a common novel basic skeleton.

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/07250

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The compounds of the invention and the compounds serving as the active ingredient of the medicines of the invention have a chemical structure a greater part of which is occupied by variable groups A, D, A<sup>1</sup>, D<sup>1</sup>, T, X, X<sup>1</sup>, Y, Y<sup>1</sup>, W, etc. each having a wide choice. It cannot hence be said that they have a part regarded as a common novel basic skeleton. Consequently, one invention cannot be clearly grasped from claims.1-32, which claim such compounds.

On the other hand, a search was made through prior-art documents in view of the contents of the description of this application. In part of the search, many compounds within the scope of the compounds of the invention were found. There are many other compounds which may be within the scope of the compounds of the invention. It is virtually impossible to thoroughly investigate and show all the documents in which those compounds are disclosed.

Therefore, claims 1-32 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

Additionally, in this international search report, a search was made within the range of a reasonable burden.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07D207/16, A61K31/40, 38/05, A61P7/02, 9/10, 9/00, 11/00, 43/00, C07K5/078, 5/062, 5/065, 5/068

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07D207/16, A61K31/40, 38/05, C07K5/078, 5/062, 5/065, 5/068

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Gaertner, H.; Watanabe, T.; Sinisterra, J. V.; Puigserver, A., Peptide synthesis catalyzed by modified .alpha.-chymotrypsin in low-water organic media, J. Org. Chem. (1991), 56 (9), 3149-53, TableII	1
X	Oka, Tatsushi; Morihara, Kazuyuki, Trypsin as a catalyst for peptide synthesis, J. Biochem. (Tokyo) (1977), 82(4), 1055-62, TABLEIII	1

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 08. 02

国際調査報告の発送日

10.09.02

国際調査機関の名称及び先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4 P 8615



電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	Hellio, Florence; Gueguen, Paul; Morgat, Jean Louis, Peptide enzymic microsynthesis, using carboxypeptidase Y as the catalyst:application to stepwise synthesis of Leu-enkephalin, Biochimie (1988), 70(6), 791-802, TableII, III	1
X	Hagiwara, Daijiro; Miyake, Hiroshi; Murano, Kenji; Morimoto, Hiroshi; Murai, Masako; Fujii, Takashi; Nakanishi, Isao; Matsuo, Masaaki, Studies on neurokinin antagonists. 3. Design and structure-activity relationships of new branched tripeptides N. alpha.-(substituted L-aspartyl, L-ornithyl, or L-lysyl)-N-methyl-N-(phenylmethyl)-L-phenylalaninamides as substance P antagonists, J. Med. Chem. (1993), 36(16), 2266-78, SchemeIII, IV	1, 12
X	JP 7-501786 A (サンド・リミテッド) 1995. 02. 23, 実施例74 & WO 93/01166 A	1, 12
X	JP 62-126197 A (日東紡績株式会社) 1987. 06. 08, 特許請求の範囲、実施例2 & EP 224254 A	1-3
X	JP 1-117900 A (日東紡績株式会社) 1989. 05. 10, 特許請求の範囲、表1 & EP 313969 A	1-4, 12
X	WO 99/43709 A (THE REGENTS OF UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 1999. 02. 09, EXAMPLE 4 & US 6228840 A	1, 12
X	JP 2-42047 A (ファイザー・インコーポレーテッド) 1990. 02. 13, 特許請求の範囲、実施例18, 57, 94 & EP 343911 A	1, 12
X	WO 00/43415 A (Elan Pharmaceuticals, Inc.) 2000. 07. 27, p5, 33 & EP 1150997 A	5, 6, 12
X	WO 99/06436 A (Athena Neurosciences, Inc., American Home Products Corporation) 1999. 02. 11, p5, 14 & EP 1001975 A	5, 6, 12
X	JP 2-275886 A (田辺製薬株式会社) 1990. 11. 09, 参考例6 & EP 376724 A	5
X	JP 52-83545 A (三菱化成工業株式会社) 1977. 07. 12, p3 (ファミリーなし)	7, 8

C(続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	WO 99/06432 A (Athena Neurosciences, Inc., American Home Products Corporation) 1999. 02. 11, p5, 16 & EP 1001971 A	25-28
P, X	WO 01/54690 A (BIODEN, INC.) 2001. 08. 02, CLAIMS, p18, 20 & EP 1001971 A	9-12
X A	JP 8-505860 A (カセラ・アクチングゼルシャフト) 1996. 06. 25, 特許請求の範囲 & EP 680468 A	13-21 9-12, 22-24, 29-32
X A	JP 5-500954 A (ローヌ-プーラン ローラー インターナショナル (ホウルディングス) インコーポレイテッド) 1993. 02. 25, 特許請求の範囲 & US 4952562 A	13-21 9-12, 22-24, 29-32

## 第一欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

2.  請求の範囲 1-32 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

別紙参照

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第二欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-32 の発明の化合物や医薬の有効成分である化合物は、その化学構造において、新規な基本骨格を共有するものとはいえない。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第I欄の2.について

本願発明化合物及び本願発明医薬の有効成分である化合物は、多くの選択肢を有する可変部分である基A、D、A<sup>1</sup>、D<sup>1</sup>、T、X、X<sup>1</sup>、Y、Y<sup>1</sup>、Wなどが、化学構造の大半を占め、共通する新規な基本骨格といえる部分を有するものとはいえず、このような化合物を記載する請求の範囲1-32からは、一の発明を明確に把握することができない。

一方、本願明細書の記載内容に照らし、先行技術文献調査を試みたが、その調査の一部において、すでに、本願発明化合物に該当する化合物が多数発見され、他にも、本願発明化合物に該当する可能性のある化合物が多数存在しており、これらの化合物を記載する文献を全て精査の上、提示することは、実際上、不可能である。

したがって、請求の範囲1-32及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

なお、この国際調査報告では、合理的な負担の範囲内で、調査を行った。